UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1962 N° 62

Contribution à l'Étude des Nephropathies de la Maladie de Kahler

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1962

PAR

ADOLPHE, ALBERT SEIFER

Membres du Jury

MM.	MÉRIEL	Président
	RUFFIÉ	
	H. BOUISSOU	Assesseurs
	POULHÈS	
	MONTASTRUC	Suppléant

IMPRIMERIE SOUBIRON

9, Rue de la Poste

TOULOUSE

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN : Monsieur LAZORTHES
1er ASSESSEUR : M. BLANC
2ème ASSESSEUR : M. N.
DOYENS HONORAIRES : Messieurs GORSE, CALVET, LEFEBVRE, BRUSTIER.
PROFESSEURS HONORAIRES : Messieurs RIBAUT, VALLOIS, CLERMONT, NANTA, DUCUING, TAPIE, DELAS, RISER, SOULA.

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM.	MERIEL
Clinique médicale		GADRAT
Clinique chirurgicale et gynécologique		FABRE Pierre
Clinique chirurgicale et du cancer		GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		VIRENQUE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		BAZEX
Clinique des maladies de la tuberculose et pathologie interne		MOREL
Clinique des maladies des voies urinaires		LHEZ
Clinique médicale infantile et puériculture		SOREL
Clinique neurologique et psychiâtrique		GERAUD
Clinique obstétricale		GUILHEM
Clinique odonto-stomatologique		N.
Clinique ophtalmologique		CALMETTES
Clinique ORl et chirurgie maxillo-faciale		CALVET
Clinique rhumatologique		RUFFIE René
Clinique traumatologique des membres		RIEUNAU
Accouchement et obstétricie sociale		PONTONNIER
Anatomie		LAZORTHES
Anatomie appliquée		POULHES
Anatomie pathologique		FABRE Jacques
Bactériologie, Hygiène et Médecine sociale		ANDRIEU
Chimie biologique		VALDIGUIE
Electro-radiologie		MARQUES
Embryologie générale		BROUSSY Jean
Histologie		BIMES
Hydrologie thérapeutique et climatologie		DARNAUD
Médecine légale et médecine du travail		PLANQUES
Médecine sociale		BOUNHOURE
Parasitologie		BOUISSET
Pathologie chirurgicale		DAMBRIN
Pathologie générale et médecine expérimentale		SENDRAIL
Physico-chimie		AUVERGNAT
Physiologie		LAPORTE Yves
Physiologie appliquée et pharmacologie		BAISSET
Physique biologique et médicale		BUGNARD
Propédeutique médicale		N...
Thérapeutique		DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie générale et comparée	COULOUMA
Pathologie médicale	LAPORTE Jacques
Bactériologie	Mme ENJALBERT

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Biochimie médicale	MM. DOUSTE-BLAZY
Physique médicale	BRU

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie	BASTIDE
Anatomie pathologique	BOUISSOU
Anesthésiologie	LARENG
Carcinologie	ESTRADE
Histologie et embryologie	PLANEL
Parasitologie	RUFFIE Jacques
Pathologie expérimentale	GLEIZES
Physiologie	MONTASTRUC
Physiologie	BESSOU
Physique médicale	COMMANAY

AGREGES

Médecine générale	MONNIER
d°	RIBAUT
d°	DELAUDE
d°	CALAZEL
d°	RASCOL
Chirurgie générale	ENJALBERT
d°	FICAT
d°	PASQUIE
d°	SOUQUET
d°	SARRAZIN
Dermatologie et syphiligraphie	DUPRE
Hydrologie	DENARD
Médecine légale	GREZES-RUEFF
Obstétrique	ESPAGNO
Odontostomatologie	CADENAT Henri
Pédiatrie	BARDIER

AGREGES LIBRES

Anatomie	THOMAS
Ophtalmologie	DEODATI
O.R.L.	CLAUX
Pathologie chirurgicale	DIEULAFE

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et cryptogamie	Mme	DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique, toxicologie et hygiène industrielle	MM.	BOURBON
Chimie pharmaceutique		BLANC
Matière médicale		VINCENT
Pharmacie chimique et pharmacodynamie		CAUJOLLE
Pharmacie galénique		STANISLAS
Zoologie		ROUX

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie	COUTURIER

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Sciences naturelles	Mme	CAUJOLLE

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Microbiologie	BREUILLAUD
Sciences physiques	PITET
Toxicologie	BROUSSY Georges

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire Principal	ROCHE
Secrétaire	BERRUT

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (Délibération en date du 12 Mai 1891).

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1962 N° 62

Contribution à l'Étude des Nephropathies de la Maladie de Kahler

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1962

PAR

ADOLPHE, ALBERT SEIFER

Membres du Jury

MM.	MÉRIEL	Président
	RUFFIÉ	
	H. BOUISSOU	Assesseurs
	POULHÈS	
	MONTASTRUC	Suppléant

IMPRIMERIE SOUBIRON

9, Rue de la Poste

TOULOUSE

Contribution à l'Étude des Nephropathies de la Maladie de Kahler

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546525_0052

JE DEDIE CE TRAVAIL :

A MON GRAND-PERE

Avec toute mon affection.

A MES PARENTS

Modeste témoignage de mon affection et de ma reconnaissance pour tant de dévouement et de sacrifices.

A MA SOEUR ET A MON FRERE

En témoignage de mon affection.

A MON BEAU-FRERE

Le Docteur Gérard BORDES, que j'affectionne autant qu'un frère.

A MON NEVEU

Affectueusement.

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR le PROFESSEUR P. MERIEL

Professeur de Clinique Médicale
Médecin Chef des Hôpitaux
Vice-Président de la Société Française de Cardiologie
Membre de la Société de Pathologie Rénale
Chevalier de la Légion d'Honneur

Nous le remercions du grand honneur qu'il nous fait en présidant notre jury et nous tenons à lui exprimer l'assurance de notre profond respect.

A NOTRE JURY DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. RUFFIE

Professeur de Clinique Rhumatologique
Médecin-Chef des Hôpitaux

Il a bien voulu accepter de nous juger, nous tenons à l'assurer de notre reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. BOUISSOU

Maître de Conférences Agrégé d'Anatomie Pathologique
Médecin-assistant des Hôpitaux

Il nous a très aimablement aidé à mener à bien la réalisation de cette étude. Qu'il trouve ici l'assurance de notre sincère reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. POULHES

Professeur Agrégé d'Anatomie à la Faculté
Chirurgien des Hôpitaux

En reconnaissance profonde de l'intérêt qu'il nous a toujours témoigné, notamment au début de nos études médicales.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MONTASTRUC

Maître de Conférences Agrégé de Physiologie
Docteur ès-Sciences

En témoignage de notre reconnaissance pour la bienveillance qu'il nous a toujours accordée.

A TOUS CEUX QUI ONT COLLABORE A LA REALISATION
DE CE TRAVAIL :

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. PUTOIS
Assistant des Hôpitaux

Vous nous avez donné de précieux avis pour la réalisation de ce travail que vous nous avez confié, et vous nous avez prodigué vos conseils avec beaucoup de bienveillance et d'amabilité. Nous vous disons toute notre reconnaissance et nos vifs remerciements.

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. FOURNIE
Assistant des Hôpitaux

Vous nous avez guidé dans l'élaboration de ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J-M. SUC
Assistant des Hôpitaux

Qu'il soit vivement remercié pour son aide précieuse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. BLANC de RODEZ

Il a mis à notre disposition des éléments de ce travail. Nous le remercions bien vivement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. FERRAN de CASTRES

En témoignage de son aide amicale.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX DE TOULOUSE

AUX MEDECINS ET CHIRURGIENS DE L'HOPITAL DE CASTRES

A MES CAMARADES D'INTERNAT DE L'HOPITAL DE CASTRES

A MES CAMARADES D'ETUDE

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES NEPHROPATHIES DE LA MALADIE DE KAHLER

P L A N

I - INTRODUCTION

II - HISTORIQUE

III GENERALITES : fréquence place des néphropathies dans la maladie de Kahler

IV - CONCEPTIONS ACTUELLES DE LA NEPHROPATHIE KAHLERIENNE

1°) *Etude Clinique*
- 1 - La forme habituelle
- 2 - Les formes cliniques

2°) *Etude Biologique*
- 1 - La protéinurie
- 2 - L'examen du culot urinaire
- 3 - Les épreuves fonctionnelles
- 4 - Les autres signes d'atteinte rénale :
  - a - l'hyperazotémie
  - b - l'hypertension artérielle
  - c - les oedèmes

V - ETUDE DE LA NEPHROPATHIE KAHLERIENNE A PROPOS DE 24 CAS OBSERVES DANS LE SERVICE DU PROFESSEUR MERIEL

1°) Bases de notre travail

2°) Etude Clinique et biologique :
- a - Albuminurie discrète et isolée
- b - Albuminurie massive
- c - Insuffisance rénale
- d - Syndrome néphrotique
- e - Anurie

VI - ETUDE ANATOMO PATHOLOGIQUE - LE REIN MYELOMATEUX

1°) Lésions glomérulaires
2°) Lésions tubulaires
3°) L'atteinte interstitielle
4°) La néphrite chronique

VII - CONCEPTIONS PATHOGENIQUES

1°) Rôle de la protéine de BENCE JONES

a - La néphrite épithéliale chronique
b - La néphrohydrose

2°) Rôle des protéines pathologiques du myélome multiple.

VIII - CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

I - INTRODUCTION

En 1848, Henry BENCE-JONES, découvrit les propriétés particulières d'une urine qui, chauffée, devenait très opaque, mais redevenait claire, quand on la chauffait davantage. Ce fut le Ier fait clinique qui permit de conduire à l'individualisation de la maladie de Kahler.

Puis KUHNE en 1869 isola une protéine, présentant les caractères signalés par Bence-Jones, et la rapprocha des albumoses, d'où le terme d'albumose de Bence-Jones.

De son côté, vers 1878 RUSTITZKY, trouva à l'autopsie de plusieurs malades, des tumeurs osseuses multiples formées aux dépens des éléments de la moelle ; il parla pour la première fois de *myélome multiple des os*.

Et en 1889, KAHLER établit les rapports existant entre la protéinurie de Bence-Jones et les tumeurs des os étudiées par RUSTITZKY ; il décrivit un syndrome constitué par des douleurs, des déformations et des tuméfactions osseuses avec présence dans les urines de protéine thermo soluble, qui permet de poser cliniquement le diagnostic de myélome multiple. Cette affection prend alors le nom de maladie de Kahler.

Elle devait par la suite faire l'objet de nombreuses études tant histologiques que radiologiques et biochimiques.

1 - Sur le plan histologique, WRIGHT, en 1900, parla le premier de plasmocytose. Grâce à la ponction sternale, on a pu affirmer que toutes les formes cytologiques de maladie de Kahler se rattachaient à la lignée plasmocytaire ; ce sont les myélomes à cellules de Mott, les plasmocytomes, les réticulosarcomes à différenciation

plasmocytaire ou myélomes à hémohistioblastes.

2 - La radiologie a permis d'individualiser des formes cliniques telles que la myélomatose décalcifiante diffuse de WEISSENBACH et LIEVRE, le myélome en nappes de MARCHAL et MALLET, le myélome solitaire, le myélome avec altérations radiologiques très limitées, sur lequel ont insisté MARCHAL et MALLET.

Plusieurs cas ont même été publiés de myélomes indiscutables sans modification osseuse radiologiquement décelable.

3 - Sous l'angle biochimique l'étude du syndrome humoral, au moyen de l'hémogramme, du myélogramme, et surtout des électrophorèses sérique et urinaire, attira l'attention sur l'importance de l'hyper-globulinémie et l'inconstance de la protéinurie de Bence-Jones considérée pendant longtemps comme un signe pathognomonique et indispensable de l'affection.

Cependant, si cette protéine anormale n'est présente qu'une fois sur deux environ, par contre les lésions rénales des myélomes sont très fréquentes et très importantes, à tel point qu'elles permettent de décrire de nouvelles formes cliniques de la maladie de Kahler : les formes rénales.

Les conceptions anciennes ont été successivement enrichies par le perfectionnement des procédés histologiques, par la myélographie, par les données radiologiques, et par l'apport des techniques récentes de la biochimie, qui ont abouti à conférer au myélome multiple son polymorphisme actuel.

Bien que les limites classiques de cette affection soient largement dépassées depuis ces dernières années, il n'en reste pas moins que deux traits communs unifient les myélomes les plus divers en apparence :

- l'un cytologique : la prolifération des plasmocytes

- l'autre humoral : le déséquilibre protidique

Si dans le cadre de la maladie de Kahler, se situent de multiples aspects cliniques, s'étendant du myélome solitaire à la leucose à plasmocytes ; un fait semble prédominer : la place importante qu'y occupe le syndrome rénal.

II - HISTORIQUE

Depuis 1889, date à laquelle KAHLER montra les relations du myélome multiple et de l'albumosurie décrite par BENCE-JONES en 1848 de très nombreuses études ont été consacrées à cette protéine et plus généralement à la néphropathie de la maladie de Kahler.

Dès 1899, ELLINGER constatait la présence de la protéine de BENCE-JONES au cours des tumeurs médullaires des os et en précisait la valeur diagnostique. Il signalait le Ier le déséquilibre protidique sérique qui caractérise le myélome multiple.

DEVIC et BERIEL en 1906, DECASTELLO en 1909, montrent que l'albumosurie est absente dans 50 à 53 % des cas de maladie de Kahler.

HOPKINS et SAVOY (1911) GROAT (1916) et JACOBSON qui en 1917, rapporte un cas de myélome multiple avec néphrite chronique et protéine de BENCE-JONES dans le sang et les urines, étudient l'excrétion urinaire de cette protéine anormale et constatent la discordance entre les troubles de la fonction rénale et les lésions anatomiques découvertes à l'autopsie.

GLAUS, en 1917, observe des lésions d'amylose rénale dans un cas de myélome où les plasmocytes du médullogramme présentaient des inclusions cristallines.

En 1920 THANNHAUSER et KRAUSS publient les résultats de leurs constatations anatomiques . ils trouvent des modifications rénales semblables disent-ils, à celles de l amylose de la néphrose lipoidique de l'intoxication mercurielle. et la font entrer dans le groupe des néphroses.

Ils attribuent d'autre part à la protéine de BENCE-JONES une action toxique sur l'épithélium rénal que KRAUSS en 1921, essaie de confirmer par une étude expérimentale.

GESCHIKTER et COPELAND, en 1928, observent des lésions histologiques dans 99 des 116 myélomes étudiés et soulignent l'absence de parallélisme avec la protéinurie de BENCE-JONES.

En 1930, PERLA et HUNTER, décrivent les précipitations calcaires au niveau des reins. MAGNUS LEVY en 1931, insiste sur la fréquence de l'atteinte rénale au cours de la maladie de Kahler dont l'évolution se fait habituellement vers l'urémie.

En 1932, MAINZER signale le premier la coexixtence de lésions canaliculaires et d'une sclérose corticale et EHRICH attribue aux cellules géantes et aux macrophages des tubes de Henlé, une origine extrinsèque mésenchymateuse.

En 1933, BELL dans un important travail étudie l'azotémie, l'hématurie, l'hypertension artérielle, les oedèmes et les épreuves fonctionnelles rénales au cours de la maladie de Kahler.

En 1935, FORBUS et PERLZWEIG décrivent les lésions rénales et plus particulièrement les cylindres intra tubulaires.

En 1937, VUILLEUMIER, ne décèle, contrairement à MAINZER et BELL, aucune atteinte des glomérules et ne constate qu'une altération exclusive des tubes.

L'année suivante (1938) BICKEL, MOZER et GROSGURINS soulignent l'importance du syndrome rénal de la maladie de Kahler et la fréquence d'une sclérose glomérulaire ou vasculaire.

En 1943, JEUNE et REVOL publient l'observation d'un myélome plasmocytaire, avec atteinte rénale importante.

KERWICK, DEVINE et GUTMAN, grâce à l'électrophorèse et à l'ultracentrifugation dissocient les protides du myélome et montrent que la protéine de BENCE-JONES n'est pas une substance simple, mais un groupe de protides pathologiques.

BANNICK et GREENE en 1944 étudient l'insuffisance rénale associée à la protéinurie de BENCE-JONES ; du point de vue histologique, ils constatent la fréquence de la sclérose artérielle à laquelle ils font jouer un rôle important.

En 1945, LOEPER et Mlle NOUFFLARD rapportent une des premières observations de maladie de Kahler avec oedèmes importants.

LOWENHAUPT (1946) décrit les lésions épithéliales des tubes urinifères et l'obstruction par des précipités de protéines.

En 1947 LICHTENSTEIN et JAFFE, publient un important mémoire basé sur l'étude de 35 cas dont 18 ont été autopsiés et ont fait l'objet d'examens histologiques détaillés.

Ils décrivent dans les tubes rénaux des cylindres hyalins, éosinophiles, entourés de cellules géantes qu'ils considèrent comme caractéristiques du myélome multiple.

BAYRD et HECK constatent que l'atteinte rénale se rencontre dans 60 % des cas et que dans 12 % des cas elle ne s'accompagne d'aucune lésion osseuse cliniquement et radiologiquement décelable.

Lors d'une communication faite à la Ligue Française contre le rhumatisme, en juin 1947, LAYANI, ASCHKENASY Mme MAY et JOLLY rapportent un cas de myélome multiple révélé par un syndrome d urémie, où ils ont retrouvé les lésions histologiques signalées par les auteurs étrangers. Ils exposent la variété des conceptions pathogéniques et en conclusion, pensent que les globulines plasmatiques jouent un rôle important dans le déterminisme des lésions rénales.

A la même époque, de SEZE, LICHTWITZ et WEISSENBACH publient un cas de myélomatose décalcifiante diffuse dont l'étude histopathologique des lésions rénales est faite par de SEZE, Mlle GAUTHIER-VILLARS et de BRUX

Ces auteurs étudient la nature et la signification des modifications de l'épithélium des tubes de Henlé, les modes d'action de la protéine de BENCE-JONES sur cet épithélium, et les rapports entre protéine de BENCE-JONES et amylose.

G. DREYFUS, MAMOU, LAUDAT et BRUKER rapportent l'observation d'un myélome multiple avec urémie terminale où les tubes rénaux étaient élargis et bouchés par des précipitations calciques.

En 1948, MARCHAL, ISAL et MARLAND observent un cas de maladie de Kahler associée à un cancer de la prostate et s'étant terminée par un coma urémique.

Ils envisagent les relations entre les métastases de la moelle osseuse et les myélomes.

En 1949, MARCHAL et MALLET publient un mémoire qui résume les larges conceptions actuelles sur les myélomes. Et la même année, BOUSSER, VERNANT et POISSON font l'analyse clinique et anatomo-pathologique des néphropathies du myélome ; SOULIER publie les résultats obtenus par l'étude électrophorétique des protéines anormales ; DELBARRE dans une étude clinique et biologique, expose les notions modernes sur la nature des troubles humoraux de la maladie de Kahler et de BRUX envisage les aspects histobiologiques de cette affection.

Mme LEHMANN (1949) POISSON (1949), FAURET(1950) Mlle HORTALA (1953), DUJONC (1955) et LE BESCOND (1958) ont consacré leur thèse à l'étude de l'atteinte rénale de la maladie de Kahler.

TAPIE, LAPORTE, Mlle GONTIER et DALOUS en 1951 observent une forme brightique du myélome multiple.

La même année, MARCHAL, rapporte 3 observations de leucose à plasmocytes dans lesquelles, l'étude histologique des reins révèle, en plus des lésions caractéristiques, une importante infiltration plasmocytaire à topographie particulière.

En 1953, POINSO, PAYAN et Mlle ALLAIS étudient les divers aspects histologiques du rein myélomateux et les mécanismes pathogéniques.

En 1954, TERRASSE, CUVELIER, MOULY, BERGER et CAVAROC, rappellent les notions acquises sur les néphropathies du myélome et procèdent à une étude détaillée du protéinogramme de leurs malades.

RUNDLES, dans un important travail sur la maladie de Kahler, étudie les propriétés électrophorétiques des protéines pathologiques et leur comportement vis à vis du filtre rénal.

GIRAUD et collaborateurs, COULET et collaborateurs, PUECH, RODIER COMBIER et PAGES ont publié des observations de myélome multiple dont l importance du syndrome rénal constituait la particularité essentielle.

PUTNAM et ses collaborateurs ont, à partir de 1953, axé leurs travaux sur l'étude des protéines plasmatiques dans le myélome multiple et notamment sur les troubles du métabolisme protidique.

C'est à partir de cette date, qu'apparaissent des procédés de laboratoire de plus en plus perfectionnés visant à mettre en évidence des fractions anormales parmi les protéines plasmatiques Ce sont tout d'abord en 1953. les travaux de REINER et STERN, concernant l'étude électrophorétique des protéines plasmatiques dans la maladie de Kahler SOULIER en 1953 rapporte l'étude électrophorétique de 86 cas de protéinurie (albuminurie) à propos de laquelle il traite plus particulièrement la protéinurie des myélomes et des néphropathies.

Au cours des années 1955 - 56 - 57, SCHEIDEGGER et ses collaborateurs apportent avec l immuno-électro-

phorèse un moyen de diagnostic encore plus précis de la maladie de Kahler.

Parallèlement, d'autres auteurs tels que SCHEIFFARTH, SLATER, PATTE et ses collaborateurs font l'étude immuno-électrophorétique du sérum au cours du myélome multiple

En 1958, BAYRD et HECK apportent une importante contribution à la connaissance du myélome multiple et plus particulièrement de ses incidences rénales grâce à des travaux qui s'appuient sur 469 cas.

SERRE et ses collaborateurs en 1958 ; HEITZ dans sa thèse et BURTIN en 1960, apportent des éléments nouveaux à la connaissance des protéines pathologiques dans le myélome multiple

ARENDS et MANDEMA en 1958, émettent leurs observations quant à la pathogénie de la néphropathie du myélome multiple.

En 1960, SANCHEZ et DOMZ, décrivent les lésions rénales du myélome qu ils ont observées dans de nombreux cas

Enfin en 1961, dans une thèse très détaillée portant sur la sécrétion des immuno-globulines sériques par le plasmocyte, KEMPF apporte les éléments biologiques les plus récents à une connaissance plus approfondie de la néphropathie kahlérienne.

L'énumération des principaux travaux sur le syndrome rénal de la maladie de Kahler et à tout ce qui s'y rattache montre l'intérêt suscité par cette question, à l'étranger notamment. Car jusqu'à ces dernières années, la contribution la plus importante fut apportée par les auteurs allemands, suisses et américains. En France, l'attention ne fut attirée qu'assez récemment sur ces lésions rénales, mais depuis quelques années, les études se sont particulièrement multipliées.

III - GENERALITES

= Fréquence
= Place des néphropathies dans la maladie de Kahler

A côté des lésions osseuses dont la symptomatologie clinique, les aspects radiologiques et les caractères histologiques sont bien connus, les perturbations humorales occupent une place de premier plan dans la maladie de Kahler. Le syndrome urinaire, qui en 1889, se réduisait à la seule excrétion d albumose de BENCE JONES, s'est peu à peu complété grâce aux données de la biochimie, de l'étude du culot urinaire et des épreuves fonctionnelles grace enfin aux travaux d anatomo pathologie Et l'ensemble de ces faits a permis d individualiser au sein du myélome multiple un véritable syndrome rénal lequel par sa fréquence se place au premier rang des manifestations extra-osseuses.

Cette atteinte rénale fait partie du tableau clinique classique du myélome multiple ; elle y est observée en effet, dans la majorité des cas.

GESCHICKTER et COPELAND, dans une statistique portant sur 150 cas, trouvent une atteinte rénale clinique dans 70 % des cas et histologique dans 85 % des cas

RALPH et collaborateurs donnent pour 120 cas de myélome, 73 % de lésions rénales dans les cas où le diagnostic ne fut porté qu'à l'autopsie et 60 % quand le diagnostic fut fait cliniquement.

BAYRD et HECK, à la faveur d'une importante statistique constatent que les manifestations rénales se rencontrent dans 60 % des cas.

MORIN et collaborateurs ont publié les résultats thérapeutiques obtenus dans 8 cas de maladie de Kahler,

dans 7 de ces observations, la symptomatologie rénale, quoique au second plan, était nette.

En dehors de la fréquence du syndrome rénal, il y a lieu d'envisager son importance relative au cours de l'évolution de la maladie de Kahler. DELBARRE estime à 20 % la proportion des cas de maladie de Kahler où la symptomatologie est à prédominance rénale.

Il est certes des cas de myélome, où le diagnostic étant posé, c'est l'examen complet du malade, qui fait découvrir une atteinte rénale latente, comme dans l'observation de SEZE, LICHTWITZ et WEISSENBACH. Il est également classique d'observer des maladies de Kahler dont l'évolution terminale est liée à l'insuffisance rénale (observations de MARCHAL, DUHAMEL, NORY et BOUSQUET par exemple). Mais il est important de souligner que le syndrome rénal peut apparaître à un stade précoce de l'affection ou évoluer de façon presque isolée.

Dans certains cas les manifestations rénales ouvrent la scène et se complètent ultérieurement de la symptomatologie proprement myélomateuse. Ainsi, BOULET, SERRE, VEDEL, MIROUZE, et ROUJON ont rapporté l'histoire d'une maladie de Kahler ayant emprunté pendant plus d'un an la symptomatologie fonctionnelle d une insuffisance rénale albuminurique et très discrètement azotémique. L'anémie et l'accélération de la sédimentation globulaire mirent sur la voie du diagnostic qui fut confirmé par la découverte d une plasmocytose médullaire importante, d une hyperglobulinémie et de lésions radiologiques vertébrales et crâniennes. Dans le cas de WEISSENBACH, RAVINA et LIEVRE, l'albuminurie a précédé de 3 ans les déformations osseuses et dans celui de THIERS et REVOL, l'albuminurie et l'azotémie ont précédé de 4 ans les douleurs osseuses.

Dans d'autres cas les phénomènes rénaux vont demeurer isolés, entraînant évidemment des erreurs de diagnostic prolongées jusqu'à ce qu'un aspect cytologique de la moëlle, des examens de laboratoire ou des signes radiologiques orientent le diagnostic vers la ma-

ladie de Kahler.

LAYANI, ASCHKENASY, Mme MAY et JOLLY, ont publié un cas de myélome multiple révélé par un syndrome d'urémie ; leur observation a été dominée de bout en bout par des signes d'insuffisance rénale. La maladie a débuté cliniquement par ces signes et s'est terminée par un coma urémique. Une observation de BOUSSER et VERNANT concerne une forme rénale de myélome où l'affection a évolué pendant plus de 18 mois sous le masque d'une néphropathie albuminurique et oedémateuse. Seul le déséquilibre protéinique fit pratiquer des radiographies du crâne et une ponction sternale qui conduisirent au diagnostic.

TAPIE, LAPORTE, Mlle GONTIER et DALOUS, ont observé une maladie de Kahler s'étant présentée essentiellement comme un mal de Bright. Le syndrome rénal fut toujours prédominant ; les signes d'anémie firent pratiquer un examen hématologique qui révéla une réaction plasmocytaire ; un myélogramme puis des examens chimiques, biologiques et radiologiques firent par la suite porter le diagnostic de maladie de Kahler.

Chez un malade de CODOUNIS, l'affection évolua au début sous le masque d'une lipoïdose rénale, puis la symptomatologie myélomateuse se précisa dans tous ses détails et la mort survint dans un coma urémique

Dans l'observation de SERINGE, DUPERRAT et GRENIER, l'atteinte rénale existe dès le début de la maladie sous la forme d'une hyperazotémie, puis elle s'efface durant plusieurs mois pour revenir au premier plan du tableau clinique à la période terminale et c'est dans le coma urémique que survient la mort après 5 mois d'évolution.

Les diverses statistiques ont donc prouvé, que très souvent la maladie de Kahler, comporte un syndrome rénal. Mais si habituellement l'atteinte rénale n'est que surajoutée aux autres signes caractéristiques de l'affection, dans certains cas, elle en constitue les pre-

miers symptômes, longtemps isolés ; elle entraîne alors des erreurs de diagnostic, la maladie de Kahler n'étant reconnue que par les résultats d'examens systématiques ou la survenue ultérieure de la symptomatologie myélomateuse.

IV - CONCEPTIONS ACTUELLES DE LA NEPHROPATHIE KAHLERIENNE

L'étude clinique et biologique de la néphropathie kahlérienne les descriptions anatomo pathologiques du "rein myélomateux" ont fait l'objet de nombreux travaux. Nous nous devons de citer :

- La découverte par Bence-Jones en 1848 d'une protéine thermosoluble. Il fallut attendre plus de 40 ans pour que Kahler rattache cette protéinurie aux lésions osseuses diffuses du myélome multiple.

- La première description morphologique de DECASTELLO.

- Les études d'ensemble de BELL, EHRICH, APITZ, RANDERATH et MUCKE.

- Les travaux de FAUVERT et HARTMANN sur le fractionnement des protéines urinaires.

L'ensemble de ces travaux confère à la NEPHROPATHIE KAHLERIENNE une autonomie indiscutable et permet d'en préciser le visage clinique biologique et anatomo pathologique.

L'intérêt de l'atteinte rénale au cours de la maladie de Kahler est double .

1° - SUR LE PLAN CLINIQUE

- La constatation d une albuminurie massive apparemment isolée, peut conduire au diagnostic de maladie de Kahler.
  De plus, le devenir évolutif de l'atteinte rénale vers l'insuffisance rénale constitue un facteur de pronostic fâcheux. L'urémie peut être la façon de mourir du Kahlérien.

2° - SUR LE PLAN THEORIQUE -

Les problèmes posés par les lésions rénales de la maladie de Kahler sont multiples :

1 - Problème de la filtration rénale, gravement perturbée au cours du myélome ; la protéinurie massive en constitue le témoin le plus frappant.

2 - Problème de la genèse des lésions glomérulo-tubulaires, dont certaines, l'amylose en particulier, paraissent indépendantes de la maladie de Kahler, dont d'autres, les lésions tubulaires, paraissent directement en rapport avec le myélome.

Mais d'une façon générale si le rein laisse passer les protéines anormales, probablement par trouble de la perméabilité glomérulaire et justifie à ce titre l'épithète de "rein protéique", il ne s'agit cependant pas d'un rein plasmocytaire.

1°) - ETUDE CLINIQUE -

L'étude de la protéinurie, du culot urinaire et des épreuves fonctionnelles met en évidence l'importance des signes rénaux de la maladie de Kahler. Du point de vue clinique le syndrome urinaire n'est que rarement au complet et généralement il est au second plan. Il constitue alors la forme habituelle de la néphropathie du myélome. Mais la prédominance d'un ou de plusieurs symptomes, la prépondérance de l'ensemble du syndrome rénal et l'apparition précoce de ces signes ont permis de décrire de véritables formes cliniques.

1 - La forme habituelle de la néphropathie du myélome est celle que l'on observe dans les cas où le diagnostic de maladie de Kahler est posé : le tableau clinique caractéristique du myélome est constitué dans son ensemble, et c'est l'examen complet du malade qui fait découvrir l'atteinte rénale latente. Il s'agit alors d'une néphrite azotémique subaiguë.

Les signes cliniques sont généralement absents : exceptionnellement des signes digestifs, des troubles nerveux ou une atteinte de l'état général ont pu faire rechercher l'azotémie.

Il n'y a en principe ni HTA, ni oedème, les signes biologiques constituent donc l'essentiel de cette néphrite. L'azotémie est modérément élevée de 0,50 gr. à 1 gr par litre.

Les urines sont souvent troubles, la diurèse est normale. Une fois sur deux environ, on observe une protéinurie de BENCE-JONES. L'albuminurie est présente 2 fois sur 3, elle est tantôt isolée, tantôt associée à la protéine de BENCE-JONES.

L'examen du culot urinaire permet de noter la présence de cylindres granuleux et hyalins, et parfois aussi de cellules épithéliales et de leucocytes. L'absence d'hématies et de corps biréfringents est la règle.

Les épreuves de fonctionnement rénal sont nettement perturbées. L'élimination de la phénolsulfonephtaléine est retardée, la constante d Ambard est augmentée, les cléarances glomérulaire et surtout tubulaire sont très diminuées.

L'évolution spontanée de cette néphrite est assez variable. Assez souvent, elle aboutit au coma urémique, de façon progressive habituellement exceptionnellement de façon brutale par anurie Mais dans bon nombre de cas, l'insuffisance rénale reste modérée et stable et n'intervient pas dans la terminaison de la maladie de Kahler ; la mort survient alors du fait de la cachexie, d'une complication infectieuse - surtout pulmonaire - ou d'une leucose à plasmocytes.

Les diverses thérapeutiques utilisées ont une influence pratiquement nulle sur l'évolution de la néphropathie du myélome.

MORIN et ses collaborateurs ont rapporté les observations détaillées de 8 cas de maladie de Kahler

qu'ils ont étudiées particulièrement du point de vue thérapeutique. Dans 6 cas ils utilisent les hormones sexuelles. Si les résultats furent dans l'ensemble satisfaisants en ce qui concerne les signes fonctionnels (douleurs surtout) et l'état général, les signes humoraux ne furent pas améliorés.

Une fois cependant (observation N° VI) il fut constaté une diminution progressive de l'azotémie, qui de 0,75g par litre avant toute thérapeutique, passa successivement à 0,65 ; 0,63 ; 0,48 et 0,43 g au cours du traitement par injections intra-musculaires de propionate de testostérone ; mais il n'y a pas forcément relation de cause à effet.

L'uréthane et les diamidines, traitements classiques de la maladie de Kahler, se sont pratiquement toujours révélés inactifs vis à vis des manifestations rénales. Pourtant, dans 3 cas de RUNDLES, l'uréthane entraîna une rémission, avec disparition de la protéinurie et retour à la normale du taux de l'urée sanguine.

Après 3 semaines de traitement par la CORTISONE, à raison de 15 mg par jour, GILBERT-DREYFUS, SIGUIER, ZARA et DUCHANGE déclarent avoir observé une normalisation du syndrome biologique caractéristique du myélome

FAUVERT, a traité 35 myélomes avec la Δ CORTISONE, mais sans grand succès ; cependant la dose qu'il utilisait était inférieure à celle de la communication ci-dessus.

Par contre, au cours du traitement par la CORTISONE, d'une forme rénale de myélome multiple, BOULET, SERRE, VEDEL, MIROUZE et ROUJON observèrent une aggravation considérable du syndrome azotémique.

2 - Les Formes Cliniques -

A côté de la néphrite azotémique subaiguë latente, forme habituelle de l'atteinte rénale au cours des maladies de Kahler diagnostiquées, il existe des formes rénales caractérisées, soit par l'importance particuliè-

re d'un symptôme, soit par le fait qu'elles constituent les manifestations initiales du myélome qui ne sera reconnu qu'ultérieurement.

LAYANI, ASCHKENASY, Mme MAY et JOLLY ont rapporté un cas de myélome multiple révélé par un syndrome d'urémie. Leur malade âgée de 60 ans, présentait des troubles digestifs (anorexie, amaigrissement, état nauséeux, vomissements, langue sèche et saburrale) et des troubles nerveux (céphalées, vertiges paresthésie, adynamie, torpeur) elle avait été soignée pour hypertension artérielle et un dosage d'urée avait montré une azotémie à 0,80 gr. Le diagnostic envisagé de néphrite chronique azotémique hypertensive parut confirmé par des examens complémentaires qui montrèrent une tension artérielle à 18-11, une azotémie à 1,10 g, des traces d'albumine dans les urines, des cylindres granuleux et d'assez nombreuses hématies dans le culot urinaire, une constante d'Ambard à 0,36 et une élimination de la phénolsulfonephtaléine à 30 %. L'intensité de la paleur et de l'asthénie d'une part et l'existence de douleurs d'autre part firent suspecter une affection maligne et pratiquer une nouvelle série d'examens ; la découverte d'une anémie profonde, d'une plasmocytose médullaire à 20,5 % d'une albuminurie et d'une protéinurie de BENCE-JONES d'une hyperprotéinémie avec hyperglobulinémie et d'images radiologiques caractéristiques vint alors prouver l'existence d'une maladie de Kahler. L'évolution se fit très rapidement vers la mort dans le coma urémique.

WARTER, MANTZ et ses collaborateurs rapportent 2 exemples d'anurie d'apparition spontanée, révélatrice d'une maladie de Kahler méconnue ; l'une de ces anuries a été transitoire l'autre a entraîné l'exitus. Ils rappellent à ce propos les mécanismes de l'anurie myélomateuse et insistent sur le rôle de l'obturation des anses de Henlé, des tubes contournés distaux et des tubes droits par des cylindres de paraprotéines.

L'observation de TAPIE et collaborateurs constitue un exemple de forme brightique de la maladie de Kah-

ler. Il s'agit d'un malade présentant une albuminurie, une hypertension artérielle de 25-9, avec céphalées et douleurs musculaires des membres inférieurs, une asthénie et une paleur un peu jaunâtre de la face, qui font penser à une insuffisance rénale.

L'examen cardiovasculaire découvre un bruit de galop sus-apexien, des battements aortiques dans le creux sus-sternal une aorte légèrement déroulée, une hypertrophie ventriculaire gauche, un élargissement et un crochetage des complexes rapides sur l'électrocardiogramme Le syndrome rénal est constitué par une azotémie à 0,80 g, une diurèse à 500 cm3, une albuminurie à 5 g/litre, quelques leucocytes et d'assez nombreuses hématies dans le culot urinaire, une constante d'Ambard à 0,55, une élimination de phénolsulfonephtaléine à 25 %. Le tableau clinique est donc celui d'un mal de Bright avec légère insuffisance ventriculaire gauche. Puis les signes d'anémie font pratiquer un examen hématologique qui montre, en plus d'un chiffre de globules rouges à 1 820 000, une réaction normoblastique et plasmocytaire. Le médullogramme révèle une plasmocytose à 44,5 %. Dès lors on pense à une maladie de Kahler, diagnostic qui est confirmé par la découverte d'une protéinurie de BENCE-JONES, d'une hyperprotéinémie et de signes radiologiques. Les phénomènes douloureux firent longtemps défaut et les signes radiologiques furent discrets, au début tout au moins, d'où la difficulté de porter un diagnostic précoce. L'atteinte rénale fut donc prédominante.

GIRAUD et collaborateurs ont rapporté l'observation d'une forme rénale isolée de la maladie de Kahler. Leur malade présentait des troubles digestifs avec atteinte de l'état général, une albuminurie abondante et une azotémie à 0,90 g. L'appareil cardiovasculaire était normal Par contre, on notait une accélération de la vitesse de sédimentation globulaire et une anémie profonde. L ensemble de ces signes fit soupçonner une maladie de Kahler qui fut confirmée par une plasmocytose médullaire à 40 % et une protéinurie de BENCE-JONES importante. Un examen radiologique complet ne mit en évidence aucune

altération osseuse. Le syndrome rénal était complété par les résultats de diverses épreuves fonctionnelles c'est à dire test à l'hyposulfite de soude, élimination de la phénolsulfonephtaléine clearances de l'urée et de la créatinine endogène) qui soulignaient l'importance de l'atteinte rénale. La mort survint après une évolution de quelques mois.

BOUSSER et VERNANT ont observé une véritable forme oedémateuse de la maladie de Kahler. Leur malade présentait un oedème des membres inférieurs qui fit découvrir une albuminurie à 19,7 g/litre, de plus le culot urinaire contenait quelques cylindres granuleux. L'azotémie était normale. Le diagnostic de néphrité fut posé. Puis la découverte d'un rapport $\frac{\text{sérum albumine}}{\text{sérum globulines}}$ inversé (0,19) fit envisager la possibilité d'une maladie de Kahler, confirmée par la suite, par les examens biologiques et radiologiques. Le syndrome rénal comportait une albuminurie et une protéinurie de BENCE-JONES élevée un important déficit des épreuves fonctionnelles et la présence à plusieurs examens du culot urinaire, de corps biréfringents et de cylindres granuleux. Mais l importance des oedèmes dominait le tableau clinique ; il n'y avait pas de douleurs osseuses et les altérations radiologiques étaient extrêmement discrètes.

PUECH et collaborateurs ont publié l'observation d'une maladie de Kahler où la symptomatologie clinique était également dominée par l existence de volumineux oedèmes. L'examen des urines montrait une albuminurie discrète avec présence dans le culot d'hématies, de cylindres granuleux et de corpuscules biréfringents. L'azotémie était normale au début de la maladie. Les taux de lipides totaux et du cholestérol plasmatique ont toujours été normaux.

L'examen radiologique permit de faire le diagnostic de myélome. Au cours de l'évolution, on nota des disparitions et réapparitions successives des oedèmes qui étaient considérables à la période terminale de la maladie.

Dans certains cas, le syndrome urinaire de la maladie de Kahler peut se réduire à une albuminurie isolée. Pour beaucoup d'auteurs dont MAGNUS-LEVY, cette simple albuminurie n aurait aucune signification ; pour d autres, elle traduirait une atteinte des capillaires glomérulaires

Dans une observation de cryptoleucémie plasmocytaire (MARCHAL et MALLET) la symptomatologie de l atteinte rénale était constituée uniquement par une cylindrurie. Il n'y avait ni albuminurie, ni protéinurie de BENCE-JONES ; l'azotémie, la constante d'Ambard et l'élimination de la phénolsulfonephtaléine étaient normales. Pourtant à l'autopsie, les reins présentaient des lésions histologiques importantes et caractéristiques.

2°) - ETUDE BIOLOGIQUE -

1 - La protéinurie -

De tous les éléments du syndrome rénal de la maladie de Kahler, c'est évidemment la protéine de BENCE-JONES qui occupe le premier rang. Découverte en 1848, puis rattachée au myélome multiple par Kahler en 1889, elle fut longtemps considérée comme pathognomonique de l'affection et indispensable pour l'énoncé du diagnostic. De nombreuses observations démontrèrent l'inexactitude de cette interprétation la protéinurie de BENCE-JONES peut manquer dans les myélomes les plus authentiques. Voici d'après divers auteurs, la fréquence de cette protéinurie MAGNUS LEVY 75 %, MICHELI 80 %, LICHTENSTEIN et JAFFE 60 % BAYRD et HECK 53 %, GESCHIKTER et COPELAND 72 % DELBARRE 36 %, MORIN et collaborateurs 50 %, SOULIER 35 % Cliniquement, il n'y a pas de synonymie entre la protéinurie rénale et les signes d'atteinte rénale. La protéinurie sans lésion rénale a été observée 5 fois sur 17 par DE CASTELLO, 6 fois sur 9 par BELL, 8 fois sur 40 par BAYRD et HECK, 1 fois sur 8 par MORIN et collaborateurs. Inversement, la proportion des cas où le syndrome rénal ne comportait pas de protéinurie est de 9 sur 18 (WALGREEN), 29 sur 35 (GESCHIKTER et COPELAND), 10 sur 14 (BELL) et 13 sur 36 (BAYRD et HECK).

Si la protéinurie de BENCE-JONES n'est pas constante, il n'en demeure pas moins qu'elle est fréquente (50 % des cas environ) et que sa constatation est un argument en faveur du diagnostic du myélome. Mais la protéine de BENCE-JONES n'est pas spécifique de la maladie de Kahler ; on la rencontre quelquefois dans l'ostéo malacie sénile, dans les leucémies, dans les métastases osseuses des cancers viscéraux et dans la macroglobulinémie de WALDENSTROM.

Un des principaux caractères de la protéine de BENCE-JONES est sa thermosolubilité. La protéine coagule entre 50 et 60° C ; chauffée entre 95 et 100° C, elle se dissout et l'urine redevient claire. Par refroidissement l'urine se trouble à nouveau.

DELBARRE a insisté sur les précautions à prendre dans la recherche de la thermosolubilité. L'urine examinée doit être filtrée, amenée à pH 5 avec quelques gouttes d'acide acétique et additionnée d'une petite quantité de chlorure de sodium. Il faut chauffer l'urine dans un tube mis au bain-marie porté progressivement à l'ébullition, afin de mieux saisir la temperature de coagulation et de ne pas être gêné par les soubresauts qui se produisent à feu nu. La présence d'une protéinurie non thermosoluble associée, oblige à une filtration de l'urine bouillante sur un entonnoir à filtration chaude.

La protéine de BENCE-JONES précipite également par addition à l'urine d'acide trichloracétique, de réactif d'Esbach et d'acide nitrique.

La constitution de la protéine de BENCE-JONES est assez mal connue La plupart des auteurs s'accordent à situer son poids moléculaire aux environs de 37.000. Mais ce chiffre classique serait en fait beaucoup plus variable d'après RUNDLES et collaborateurs - (des chiffres allant de 24.000 à 90.000 ont été avancés).

Elle flocule le plus souvent comme une globuline dont elle se rapproche également par sa solubilité en présence de sels neutres. Assez rarement elle flocule

avec les albumines. Contrairement à sa dénomination classique, la protéine de BENCE-JONES n'est pas une albumose ; ce terme doit être remplacé par celui de protéine de BENCE-JONES ou de protéine thermosoluble.

L'entité de la protéine de BENCE-JONES a été mise en doute par de WAELE et VAN DER VELDE qui ont montré que l'association d'une protéinurie quelconque et d'une hypercalciurie suffirait à conférer aux protéines urinaires les caractères de thermosolubilité de la protéine de BENCE-JONES. Mais DELBARRE prouva que la teneur en sels minéraux des urines d'un myélomateux n'intervenait pas dans la thermosolubilité de la protéine de BENCE-JONES. Cette protéine, précipitée à 60° C, séparée et lavée, puis mise en suspension dans une urine normale, pouvait toujours être redissoute à 100° C.

L'hétérogénéité de la protéine de BENCE-JONES a été démontrée par les résultats de l'électrophorèse, de l'ultra-centrifugation, de la précipitation fractionnée et des méthodes immuno-chimiques. De plus, très souvent la protéinurie de BENCE-JONES n'est pas isolée, mais accompagnée de l'excrétion de deux ou plusieurs constituants thermosolubles. Les propriétés de ces protéines peuvent varier au cours de l'évolution du myélome. Une protéine précipitant initialement comme une albumine, flocula ensuite comme une globuline, sans que soit modifié le caractère de thermosolubilité. Tous ces arguments amènent à considérer cette protéine particulière comme un des éléments de la dysprotéinose qui caractérise la maladie de Kahler. La protéinurie peut être massive (5 à 20 g par litre) ou extrêmement discrète (traces) elle est indépendante de la ration protéique.

L'étude comparative de la protidémie et de la protéinurie a montré qu'il n'y avait le plus souvent aucun parallélisme entre le taux accru des protides sériques et la teneur des urines en protéine de BENCE-JONES. Les myélomes avec forte hyperglobulinémie ne sont pas ceux qui s'accompagnent de la plus forte protéinurie : LAYANI, GRABAR, ASCHKENASY, BUSSARD et Le METAYER ont

même publié une observation où il n'y avait pas de protéinurie de BENCE-JONES alors que l hyperglobulinémie atteignait le taux considérable de 111 g par litre ; absence également de protéinurie de BENCE-JONES dans le cas de MARCHAL, MAHOUDEAU, DUHAMEL et DAUM, qui présente une hyperglobulinémie à 103 g. Et inversement une protéinurie thermosoluble importante peut coexister avec un taux des globulines sanguines faiblement augmenté ou meme normal (cas de BOULET, SERRE, MIROUZE, VALLAT et BARJON) Dans les myélomes avec protéinurie de BENCE-JONES, on ne retrouve que très rarement cette protéine dans le sang, où elle est très difficile à caractériser; et quand on la retrouve, c'est à des taux très faibles (MOORE et collaborateurs n'ont jamais trouvé plus de 0,2 g % de protéine de BENCE-JONES dans le sérum) qui ne sauraient en aucun cas expliquer l'hyperglobulinémie considérable des myélomes.

Du point de vue électrophorétique, la protéine de BENCE-JONES se comporte habituellement comme une γ globuline Mais divers auteurs (dont RUNDLES et BLACKMAN) ont montré que sa mobilité électrophorétique pouvait être aussi celle d'une β globuline. Enfin on a observé des pics globuliniques en γ_1, en γ_2 et des pics intermédiaires entre β et γ.

SOULIER a fait l'électrophorèse du sérum et de l'urine de 17 myélomateux ; en voici les résultats :

SERUM : 10 tracés caractéristiques avec un pic isolé de globuline
- pic de γ globuline dans 3 cas
- pic de β globuline ou intermédiaire entre γ et β

5 tracés non caractéristiques
2 tracés normaux

URINE : 7 tracés avec 1 pic isolé de globulines :
- 1 fois β pure
- 6 fois γ pures

8 tracés avec 2 pics dont un nettement dominant (β ou γ).

2 tracés avec une protéinurie complexe (globuline + albumine) soit 15 globulinuries pures (dont 6 protéinuries de BENCE-JONES) et 2 globulinuries associées à l'albuminurie).

L'étude comparative des protéines anormales sériques et urinaires permet de classer ces 17 myélomes en 3 groupes :

Un 1er groupe, le plus important (9 cas) où la mobilité électrophorétique des globulines urinaires est identique à celle des globulines sériques.

Un deuxième groupe où la mobilité des globulines urinaires et celle des globulines sanguines est différente.

Un troisième groupe enfin où il existe une globulinurie très marquée alors que le sérum était soit normal soit peu caractéristique.

Il ressort de cette étude qu'il n'y a pas toujours de relation électrophorétique entre les protéines sériques et les protéines urinaires. Mais il faut encore souligner que 15 fois sur 17, il fut observé une globulinurie pure qui ne s'identifiait que 6 fois sur 15 à la protéine de BENCE-JONES.

La protéine de BENCE-JONES n'est donc pas la seule globuline qu'on puisse trouver dans les urines myélomateuses. On peut observer une protéinurie non thermosoluble dans la maladie de Kahler. MARCHAL a ainsi découvert dans les urines d'une malade atteinte de leucose à plasmocytes une protéine particulière complètement différente de l'albumine et qui cependant n'était pas une protéine de BENCE-JONES puisqu'elle coagulait à 62° C et ne dissolvait pas à l'ébullition ; l'électrophorèse montra qu'il s'agissait de 2 fractions globuliniques γ_1 et γ_2

Au cours du myélome multiple, on observe fréquemment le passage de sérumalbumine dans les urines. Cette albuminurie peut être soit isolée, soit associée à la globulinurie.

Dans les 17 cas étudiés par SOULIER, l'albuminurie ne fut rencontrée que 2 fois ; elle se surajoutait alors à la globulinurie.

Les urines myélomateuses peuvent donc contenir plusieurs protéines ; l'albumine et diverses globulines dont la protéine de BENCE-JONES.

Les dimensions moléculaires interviennent très certainement dans le passage des protéines anormales du sang dans les urines. Les protéines de BENCE JONES se situent dans la marge des protéines encore filtrables par les glomérules. Les fractions protéiniques retenues dans le sérum paraissent avoir un poids moléculaire égal ou supérieur à 120.000.

L'origine des protéines urinaires est très discutée. MARCHAL et MALLET puis DELBARRE, ont montré qu il existait un parallélisme entre le taux des globulines sériques et celui de la plasmocytose médullaire.

La plupart des auteurs admettent que les plasmocytes secrètent les protéines anormales du myélome multiple.

Pour expliquer les rapports entre les globulines pathologiques du sérum d'une part et la protéinurie d'autre part, 2 hypothèses ont été proposées :

- Dans la première, les plasmocytes produiraient 2 protéines pathologiques : une de poids moléculaire élevé qui reste dans le sang, une autre de poids moléculaire 3 à 6 fois moindre, qui serait la protéine de BENCE-JONES. Mais une objection sérieuse peut être faite à cette hypothèse : l'absence habituelle de protéine de BENCE-JONES dans le sang.

- Dans la deuxième hypothèse, il n'y aurait initialement qu'une protéine pathologique du type γ ou β ou intermédiaire ou α exceptionnellement. Cette protéine serait formée et détruite très activement, aboutissant ainsi à des molécules plus petites capables de franchir le filtre rénal. La mobilité électrophorétique accrue de certaines de ces protéines urinaires traduirait, pour RUNDLES, une augmentation de la charge superficielle produite au cours de la fragmentation. La présence de diverses fractions anormales dans le sérum pourrait être due à une accumulation à ce niveau de molécules protéiniques de différentes mobilités mais trop grosses pour être excrétées dans l'urine. Les variétés observées d'un cas à l'autre en ce qui concerne la protéinémie et la protéinurie proviendraient de différences de vitesse dans la synthèse et le fractionnement de ces protéines.

Il semble qu'on puisse abandonner cette théorie de RUNDLES et CALVERY qui font dériver la protéine de BENCE-JONES des protéines myélomateuses dégradées en chaînes polypeptidiques dans le rein. PUTNAM et HARDY ont montré, à l'aide de l'incorporation de glycocolle marqué au C^{13} que la protéine de BENCE-JONES est apparemment synthétisée de novo et excrétée par le rein presque aussi rapidement qu'elle est formée. Le pool corporel de protéine de BENCE-JONES est le plus souvent très faible. D'autre part, la protéine de BENCE-JONES ne représenterait pas un précurseur direct de la globuline sarcomateuse ; la synthèse de la protéine de BENCE-JONES et la synthèse des globulines sarcomateuses seraient, dans une certaine mesure au moins, des processus indépendants.

Les analyses immuno-chimiques ont contribué à éclaircir certains points tels que les relations qui pouvaient exister :

1) entre la constitution antigénique des protéines de BENCE-JONES et celle des protéines sériques normales ;

2) entre celle des protéines de BENCE-JONES et celle des globulines sarcomateuses.

Ces dernières années, on a pu préciser les faits connus en assimilant les protéines de BENCE-JONES à des fragments de globulines de kahlérien.

Il semble que les globulines sarcomateuses peuvent, dans une certaine mesure, être apparentées aux γ globulines normales et correspondent à des γ globulines soit simplement déficientes, soit plus souvent et plus vraisemblablement malformées. Or les protéines de BENCE-JONES ont sans doute une origine identique aux globulines sarcomateuses auxquelles elles sont souvent associées dans le tableau de la maladie. Protéines de BENCE-JONES et globulines sarcomateuses donnent des réactions croisées : des antisérums anti-globulines sarcomateuses réagissent avec les protéines de BENCE-JONES. L'hypothèse a été émise, selon laquelle les protéines de BENCE-JONES devaient contenir quelques uns des déterminants présents dans les globulines sarcomateuses homologues , mais absents des γ globulines normales.

Si la protéinurie occupe, à plusieurs points de vue, une place importante dans la maladie de Kahler, elle n'en constitue pas pour autant le seul élément du syndrome urinaire de cette affection. Très souvent, il s'y associe des anomalies du culot urinaire et des perturbations des épreuves fonctionnelles du rein, ces derniers troubles pouvant d'ailleurs exister en l'absence de protéinurie.

2 – L'examen du culot urinaire –

De tous les éléments anormaux du culot urinaire, c'est la cylindrurie qui est le plus important, car le plus fréquent MAGNUS-LEVY trouva chez plusieurs malades des cylindres spéciaux, souvent géants, présentant de grosses granulations qu'il distingua des cylindres hyalins et granuleux habituels. De tels cylindres se sont révélés être très rares, et dans la majorité des cas, les cylindres observés sont analogues à ceux que l'on rencontre dans les néphrites banales. Sur 8 observations

recueillies par MORIN et collaborateurs, 4 comportaient une cylindrurie. La cylindrurie est très rarement associée à l'albuminurie (2 % des cas étudiés par POINSO et collaborateurs).

Les cellules épithéliales et les leucocytes sont d'observation beaucoup moins courante que les cylindres. La pyurie traduit toujours une surinfection d'origine vésicale.

Il est rare de mettre en évidence des corpuscules biréfringents. BOUSSER et VERNANT, PUECH et collaborateurs en ont observé dans des cas où le syndrome rénal était dominé par des oedèmes. Quand on les constate, on ne trouve jamais, cependant, le syndrome complet de la néphrose lipoïdique.

Quant à l'hématurie, elle a été signalée dans 12 % des cas par POINSO et collaborateurs. Elle existait dans 4 des 8 observations de MORIN et collaborateurs. Néanmoins, elle semble très rare.

Signalons enfin la possibilité, au cours du myélome multiple, d'une calciurie importante liée aux phénomènes d'ostéolyse et de mobilisation calcique (82 mg par litre et 140 mg par 24 heures dans un cas de LAYANI, 240 mg dans un des cas étudiés par MORIN).

3 - Les épreuves fonctionnelles -

Les perturbations des épreuves fonctionnelles n'ont pas toujours été recherchées de façon systématique au cours de la maladie de Kahler. Néanmoins, sur les 43 myélomes étudiés par BELL, 31 présentaient des épreuves fonctionnelles déficientes dont 24 fois de manière très importante. L'atteinte rénale peut être globale, intéressant la filtration glomérulaire et l'activité tubulaire. La constante d'Ambard est élevée, l'élimination de la phénolsulfonephtaléine retardée, les épreuves de concentration-dilution sont déficitaires, les clearances tubulaire (acide para-amino-hippurique) et glomérulaire (mannitol) sont diminuées.

Il apparaît qu'aucune relation ne peut être établie entre l'importance du trouble fonctionnel du rein et la protéinurie thermosoluble d'autre part. On trouve des épreuves fonctionnelles profondément perturbées chez des malades présentant une protéinurie de BENCE-JONES presque exclusive. Par contre, dans une observation de RUNDLES, la protéinurie thermosoluble atteignait 15 à 20 gr par 24 heures, depuis environ 4 ans, alors que les épreuves de filtration rénale demeuraient normales ; et inversement deux cas du même auteur présentaient une légère perturbation des épreuves fonctionnelles sans qu'il y ait jamais eu de protéinurie. Dans ce cas il est alors indispensable de s'adresser à des épreuves fonctionnelles qui permettent d'apprécier le degré de défaillance MOELLER recommande spécialement l'épreuve à la phénolsulphonephtaléine. Si on en a la possibilité, il est préférable de déterminer la filtration glomérulaire et la flux plasmatique rénal. La réduction des deux clearances est dans la règle à peu près parallèle, bien que dans certains cas elle soit inégale dans un sens ou dans l'autre.

La polyurie, accompagnée de soif, mentionnée par la majorité des auteurs, semble un symptôme caractéristique. Mais elle n'indique pas forcément un degré avancé de défaillance rénale. On est même souvent frappé par l'absence de corrélation entre la polyurie - hyposthénurie et la filtration glomérulaire.

Exemple de cette discordance :

M. A. M. 63 ans : depuis le début de l'année 1949, lassitude croissante, anémie et cachexie progressives. En décembre 1949, hospitalisation à la Clinique Médicale (Pr FREY) :

- Vitesse de sédimentation : 5 mm - 9 mm ;
- Protéinurie de 10 à 25 gr/litre, du type BENCE-JONES ;
- Dans la moelle osseuse : plasmocytes en masse ; foyers de destruction osseuse ;
- Pas d'hyperprotéinémie ni d'hypercalcémie ;

- Electrophorèse : Plasmocytome β ;
- Azote non protéique normal ;
- Clearances rénales :

C_T = 80 ml/min. $F_o F_o$ = 0,187

C_{PAH} = 427 ml/min. T_{mg} = 298 mg/min.

Une épreuve de Volhard donne des résultats fortement pathologiques : élimination retardée, hyposthénurie de 1.008 à 1.015 (densité non corrigée en fonction de la protéinurie).

Ce cas illustre la précocité du trouble de l'élimination de l'eau en regard d'une filtration réduite d'un tiers seulement et d'une capacité presque normale de réabsorber le glucose. En l'absence d'hypercalcémie, il paraît plausible d'admettre une perturbation tubulaire consécutive à la présence dans l'urine primitive de grandes quantités de paraprotéines. On notera, d'autre part, que dans cet exemple la vitesse de sédimentation reste normale, ce qui n'est pas exceptionnel.

Dans d'autres cas, la polyurie se manifeste en l'absence d'une protéinurie significative ; la filtration glomérulaire étant normale ou subnormale, et le flux plasmatique rénal peu altéré, comme dans l'exemple suivant :

Mme F. B... 62 ans, début de l'affection en avril 1957. Plasmocytome β. Vitesse de sédimentation : 116 mm - 128 mm. Hyperprotéinémie, hypercalcémie de 13,2 mg %. Pas de protéinurie.

Clearances :

C_T = 94 ml/min.

C_{PAH} = 454 ml/min.

$F_o F_o$ = 0,207.

Au cours d'un séjour hospitalier, les quantités d'urines sont toujours supérieures à 1.500 ml/24 heures et atteignent 2.700 ml/24 heures. La densité urinaire varie spontanément entre 1006 et 1018.

Faut-il mettre cette polyurie en rapport avec l'hypercalcémie modérée relevée chez cette malade ? Une lésion tubulaire organique de quelque importance paraît improbable. Si l'on met à part la polyurie et l'insuffisance de concentration, le rein du myélome s'accompagne rarement de perturbations tubulaires caractérisées. Il n'y a en particulier aucun trouble marqué de l'acidification, et dans les cas où elle a été mesurée, la formation de NH_3 était satisfaisante.

Le débit fonctionnel global, mesurable par les procédés d exploration usuels (phénolsulfonephtaléine clearances) est extrêmement variable d'un cas à l'autre. On a souligné de divers côtés que le degré de défaillance rénale ne semblait en corrélation, ni avec celui des perturbations de la protéinémie, ni avec celui de la protéinurie. De fait, FREY et collaborateurs ont relevé dans deux cas de plasmocytome sans protéinurie des clearances très fortement pathologiques

	C_T (ml/min.)	C_{PAH} (ml/min.)	F. F
M. F. K. - 37 ans	22,6	143	0,158
Mme B. S. - 44 ans	26	248	0,105

Ces résultats contrastent avec ceux que nous avons rapporté plus haut, dans le cas de Mr. A. M. chez qui les clearances étaient peu altérées en face d'une protéinurie de 10 à 25 g/litre. En l'absence d'examen histologique il est difficile d'apprécier si la défaillance fonctionnelle est due à la néphropathie spécifique du myélome ou à une complication surajoutée (artériosclérose, pyélonéphrite)

4 – Les autres signes d'atteinte rénale

En dehors des anomalies du culot urinaire et des perturbations du fonctionnement rénal l'atteinte rénale du myélome multiple peut se traduire par 3 autres signes .

l'hyperazotémie, l'hypertension artérielle et les

oedèmes.

a - *L'hyperazotémie* était considérée comme très fréquence par MAGNUS-LEVY ; pour cet auteur, le coma urémique était l'aboutissant habituel des maladies de Kahler. Par la suite, l'insuffisance rénale fut considérée comme plus rare, survenant plus précocement et n'étant qu'assez rarement responsable de la mort des malades. Mais de nombreuses observations récentes montrent que l'hyperazotémie occupe une place importante dans le syndrome rénal du myélome multiple (sur les 8 malades traités par MORIN et collaborateurs, 4 présentaient une hyperazotémie reconnue au début de l'affection). Le taux de l'urée sanguine, légèrement élevé au début de la maladie, s'élève progressivement par la suite. Et les observations de maladie de Kahler terminée par un coma urémique sont fréquentes (de SEZE, MARCHAL et POINSO, MORIN, SERINGE et leurs collaborateurs).

b - *L'hypertension artérielle*, par contre, n'est pas très fréquente. BELL signale une élévation de la maxima au-dessus de 15 cm de Hg dans 26 % des cas, alors que GESCHIKTER et COPELAND, dans 30 cas de myélomes observés, ne trouvent habituellement que des chiffres de 11 à 13, pour la maxima, et de 6 à 8 pour la minima. Quand il existe une hypertension artérielle elle n est pas forcément liée à l'atteinte rénale du myélome ; d'autres facteurs peuvent intervenir, notamment l'athérome artériel, étant donné l'âge de la plupart des malades, ou encore il peut s'agir d'une hypertension artérielle essentielle.

c - *Les oédèmes* semblent être exceptionnels au cours de la maladie de Kahler. Ils peuvent être expliqués par l'anémie et la cachexie qui accompagnent certains cas. Il existe cependant quelques observations où les oédèmes importants ne peuvent être attribués à la seule atteinte de l'état général (observation de RAVAULT, LOEPER et Mlle NOUFFLARD ; HOPKINS, CLAISSE et collaborateurs ; BOUSSER et VERNANT ; PUECH et collaborateurs)

V - ETUDE DE LA NEPHROPATHIE KAHLERIENNE A PROPOS DE 24 CAS OBSERVES DANS LE SERVICE DU PROFESSEUR MERIEL

1°) - BASES DE NOTRE TRAVAIL -

Notre travail repose sur l'étude de 24 cas de maladie de Kahler, les observations proviennent du Centre de Rhumatologie de Toulouse.

Dans chacun des cas étudiés, le DIAGNOSTIC de MALADIE de KAHLER avait été confirmé par les examens complémentaires habituels : électrophorèse ou immuno-électrophorèse, médullogramme, exploration radiologique complète.

Le BILAN RENAL de chaque malade comportait :

- un ou plusieurs dosages d'albumine ;
- la recherche de la protéinurie de BENCE-JONES ;
- le dosage de l'urée sanguine ;
- une étude du sédiment urinaire ;
- la mesure des clearances à l'urée et à l'épreuve d'élimination de la phénolsulfonephtaléine ;
- plusieurs malades enfin ont fait l'objet d'une ponction - biopsie du rein par voie percutanée.

Sur les 24 cas, l'ATTEINTE RENALE était cliniquement ou biologiquement parlante dans 18 observations: il s'agissait de 14 hommes et 10 femmes dont les âges se répartissaient ainsi :

1 seul cas masculin de moins de 40 ans (35ans)
3 cas entre 40 et 50 ans ;
5 cas entre 50 et 60 ans ;

6 cas entre 60 et 70 ans ;
9 cas de plus de 70 ans.

2°) - *ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DE LA NEPHROPATHIE KAHLERIENNE:*

Les différents tableaux cliniques suivants peuvent se rencontrer dans la néphropathie kahlérienne. Nous les étudierons successivement :

- l'albuminurie discrète ;
- l'albuminurie massive ;
- l'insuffisance rénale ;
- le syndrome néphrotique ;
- l'anurie.

a - L'albuminurie discrète et isolée.

Elle est fréquemment observée. Elle fait partie de la note rénale au cours de la maladie de Kahler. Nous l'avons notée dans 8 de nos observations. Pour FUNCK-BRENTANO, elle s'observe dans 95 % des cas.

Cette albuminurie, le plus souvent, s'associe ou fait suite au syndrome osseux. Dans certains cas, elle peut précéder les signes osseux ; nous l'avons noté dans 2 cas. WEISSENBACH, THIERS et REVOL signalent ce fait dans plusieurs observations ; MALLARME, FAUVERT, HARTMANN et ORCEL le constatent dans 2 cas.

Cette albuminurie isolée peut être l'objet d'erreurs de diagnostic.

De l'ordre de 0,50 g à 2 g, elle ne s'accompagne d'aucun signe d'insuffisance rénale. Le seul élément biologique intéressant et pratiquement constant est l'existence d'une leucocyturie massive de l'ordre de 20 000 globules blancs par minute au compte d'Addis. Dans 6 cas, ce chiffre dépasse 30.000.

Dans ces formes avec atteinte rénale discrète, nous avons toujours trouvé associé un tableau typique de maladie de Kahler et en particulier une électrophorèse toujours évocatrice :

- dans 6 cas, un pic de γ globulines ;
- dans 1 cas, " β "
- dans 1 cas, " α_2 "

Un fait discordant, dont l'explication paraît facile à fournir, la négativité constante de la réaction de BENCE JONES. En fait pour la majorité des auteurs, des protéines anormales sont retrouvées de façon quasi constante dans les urines si l'on pratique :

- soit une électrophorèse sur papier ;
- soit une électrophorèse suivant la méthode de diffusion sur gélose d'OUCHTERLONY ;
- soit surtout une immuno-électrophorèse des urines. Grâce à ces techniques FAUVERT et HARTMANN retrouvent de façon presque constante la présence de protéines de BENCE-JONES dans les urines de sujets myélomateux. Ils insistent également sur la pluralité de leur définition électrophorétique et distinguent 3 types de protéines de BENCE-JONES ayant chacune une mobilité électrophorétique particulière.

Tout de même, avec les méthodes de recherche, nous retrouvons une albuminurie de BENCE-JONES dans 50% des cas que nous avons observés.

9 cas négatifs
9 cas positifs dont 5 cas +++

Cette fréquence est en accord avec les données classiques de BAYRD et HECK ; SNAPPER, TURNER et MOSCOVITZ. Régulière ou intermittente, cette protéinurie de BENCE-JONES peut évoluer à bas bruit pendant très longtemps sans qu'aucun signe clinique ne vienne indiquer l'existence d'une lésion rénale.

Les deux observations suivantes sont une illustration des 8 cas qui présentaient une albuminurie discrète et isolée.

OBSERVATION N° 4 - Madame C... 60 ans.

- Le début de la maladie est marqué par des manifestations osseuses ; il y a association d'un syndrome de Cushing.

- En cours d'hospitalisation, il n'y a pas de signes cliniques rénaux.

- l'albuminurie est à 0,30 g.
- l'urée sanguine à 0,60 g.
- le compte d'Addis est normal.
- la réaction de BENCE-JONES est négative.
- les épreuves fonctionnelles sont normales (clearance de l'urée : 51 cc/min ; P S P. : 15 min : 30 % ; 70 min. : 50 %).
- la plasmocytose médullaire est à 41 %.
- les protides totaux sont à 84 g.
- la vitesse de sédimentation est très accélérée :

1ère heure :	31 mm		105 mm
2ème "	63 mm.	puis	123 mm
24ème "	110 mm		130 mm

- l'électrophorèse montre un important pic de γ globulines à 32,8 %.
- le rapport $\frac{\text{serum albumine}}{\text{serum globulines}}$ est de 0.5.

OBSERVATION N° 8 - Madame O... 49 ans.

- Ici également, ce sont des signes osseux qui marquent le début de la maladie.
- Il n'existe aucun signe clinique rénal
- En cours d'hospitalisation :
  - l'albuminurie varie entre 1,20 g à 5 g ;
  - l'urée sanguine reste à 0,35 g ;
  - le compte d'Addis est normal :
    - globules rouges : 270
    - " blancs : 1.620
    - absence de cylindres.
  - la réaction de BENCE-JONES est négative ;
  - les épreuves fonctionnelles sont pratiquement normales :
    - clearance de l'urée : 37,5 cc/min.
    - phénolsulfonephtaléine : 15 min : 25 % ; 70 min : 45 %
  - la plasmocytose médullaire est de 26 % ;
  - les protides totaux ne sont guère augmentés : 66 g ;
  - la vitesse de sédimentation est modérément accélérée. 21 mm. - 34 mm
  - l'électrophorèse montre un pic de γ globulines de 23,1% ;
  - le rapport $\frac{\text{sérum albumine}}{\text{sérum globulines}}$ est presque normal, puisqu'il est de 0,95.

b - L'albuminurie massive -

5 de nos cas en sont une démonstration. L'albuminurie peut atteindre le chiffre de 20 à 30 g. par litre. Cette albuminurie peut très longtemps persister isolée, ne s'accompagnant pas d'élévation de l'urée sanguine, de baisse des clearances à l'urée et de diminution de l'élimination de la phénolsulfonephtaléine. Elle témoigne d'un trouble profond de la filtration rénale La conséquence essentielle de cette perturbation est dans certains cas la tendance à la normalisation de l'électrophorèse (4 cas).

Les 2 observations suivantes en sont des exemples particulièrement démonstratifs.

OBSERVATION n° 10 - Monsieur V..., 60 ans.

Des manifestations osseuses ont ouvert la scène de cette maladie de Kahler.

En cours d'hospitalisation :

- l'albuminurie est à 20 g.
- l'urée sanguine à 0,20 g.
- le compte d'Addis sensiblement normal GR = 600 GB = 450
- la réaction de BENCE-JONES fortement positive (+++).
- la plasmocytose médullaire est de 31 %
- les protides totaux s'élèvent à 55 g.
- l'électrophorèse enfin est strictement normale.

OBSERVATION n° 18 - Madame L..., 71 ans -

- la maladie est à point de départ osseux (lombalgies).
- hospitalisée le 29 août 1961.
- les signes cliniques rénaux sont nuls.
- l'albuminurie s'élève à 12 g.
- l'urée sanguine n'est guère élevée : 0,50 g.
- le compte d'Addis est très perturbé :
  globules blancs 86.400
  globules rouges 360
  cylindres granuleux 240
- la clearance de l'urée n'est que de 28 cc/min. et l'élimination de la P.S.P. est diminuée : { 15 min = 10% 70 min = 25%
- la réaction de BENCE-JONES est fortement positive : +++

- la plasmocytose médullaire est de 23 %.
- les protides totaux s'élèvent à 76 g.
- la vitesse de sédimentation est accélérée 35 mm - 40 mm
- l'électrophorèse enfin montre un pic de γ globulines très important puisqu'il est de 51,1 %, ce qui donne un rapport $\frac{\text{sérum albumine}}{\text{sérum globulines}}$ égal à 0,5.

Dans ces formes avec forte albuminurie la réaction de BENCE-JONES est toujours fortement positive, le passage des protéines anormales étant dans ces cas très important par perturbation très sévère de la filtration rénale.

c - L'insuffisance rénale -

Elle est exceptionnellement révélatrice du myélome Elle peut être considérée comme relativement fréquente, puisqu'elle atteint 2/3 des malades présentant une maladie de Kahler.

Nous l'avons retrouvée dans 6 de nos observations. Elle possède quelques caractères bien particuliers qui méritent d'être soulignés :

- son apparition chez un malade de la soixantaine sans passé rénal.
- la coexistence avec une nette accélération de la vitesse de sédimentation.
- l'absence, malgré une forte élévation de l'urée sanguine, d'oedèmes périphériques et d'hypertension artérielle.
- enfin la constance d'une forte leucocyturie et l'importance de l'anémie non en rapport avec le taux de l'azotémie dont le taux varie de 0,50 à 3 g. comme le montre le tableau suivant :

10 dosages de l'azotémie sont inférieurs à 0,50g.
5 sont compris entre 0,50 g et 1 g.
4 entre 1 g et 1,50 g.
2 entre 1,50 g et 2 g.
1 entre 2 g et 2,50 g.
2 supérieurs à 3 g.

L'albuminurie est dans ces cas :

- soit massive, l'électrophorèse étant comme dans le précédent tableau, atypique.
- soit plus discrète, l'électrophorèse est alors évocatrice de la maladie de Kahler.

Un tel tableau doit, surtout s'il est isolé, faire évoquer la maladie de Kahler et justifier les explorations qui en permettent le diagnostic.

OBSERVATION n° 19 - Le diagnostic de maladie de Kahler n'offre pas de difficulté chez Mme G..., 59 ans. Elle a eu une fracture spontanée de l'humérus droit, présente un amaigrissement et une tumeur palpable sur le sternum. L'examen radiographique visualise de nombreuses lacunes du crâne, des images géodiques sur d'autres pièces squelettiques (clavicule droite, omoplates, côtes, crêtes iliaques). Sa vitesse de sédimentation donne les chiffres de 73 mm et 75 mm pour les 1ère et 2ème heures, l'électrophorèse montre un pic γ à 47 % avec un rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$ à 0,5.

Pourtant cette malade entre dans le service pour insuffisance cardiaque. Il n'existe pas d'oedème des membres inférieurs, seulement une dyspnée ; la tension artérielle est normale (15/8) mais l'urée sanguine s'élève à 2,20 g, le test d'Addis s'avère fortement positif.

OBSERVATION n° 1 - Monsieur C..., 70 ans, pose par contre d'emblée un problème de diagnostic, car sa maladie commence par des polyarthropathies de nature goutteuse survenues à la suite d'une opération de cataracte 5 ans plus tôt. Mais le malade maigrit, souffre de sa colonne vertébrale décalcifiée, ne dort plus la nuit. Une anémie considérable (1 200 000), une vitesse de sédimentation accélérée (80 mm/ 87 mm), une hyperprotidémie (94 g %) conduisent alors au diagnostic que confirme l'électrophorèse par un pic β à 67,1 %.

Il n'existe pas de signes cliniques rénaux, pas d'hypertension artérielle (13/5) et pourtant l'on note :

- albuminurie de 1 à 2 g.
- urée sanguine à 1,50 g.
- urée urinaire à 7,20 g.
- test d'Addis 35 000 globules blancs
  40 000 globules rouges
  2 800 cylindres
- densimétrie : 1.002 - 1.015.

Nous nous permettons de joindre à ces 2 cas d'insuffisance rénale, celui qui nous a été présenté par le Docteur FERRAN de Castres, (ce dont nous le remercions sincèrement) à propos d'un malade qu'il a suivi avec le Docteur FOURNIE du Centre de Rhumatologie de Toulouse.

OBSERVATION n° 25 - Monsieur C..., 56 ans.

- Des lombalgies ont constitué le mode de début de la maladie, cependant des radiographies du crâne, de la colonne vertébrale et du bassin ne montraient aucune atteinte osseuse.
- Au cours de l'évolution de la maladie, le bilan biologique est le suivant :

- albuminurie : variant entre 1 g et 8,75 g par litre.
- urée sanguine : 0,46 g par litre.
- le compte d'Addis est sensiblement normal : { 980 globules blancs / 210 globules rouges
- le Bence-Jones est négatif.
- la plasmocytose médullaire est peu élevée : 8,5 %.
- les protides totaux ne sont guère perturbés : 76, 45 g/litre.
- l'électrophorèse sur papier montre deux pics de globulines :
  l'un de γ_1 globulines de 21 %.
  l'autre de γ_2 globulines de 16 %.
  ce qui donne un rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$ égal à 0,59.
- l'immuno-électrophorèse (selon GRABAR) montre l'existence en grande quantité d'une protéine immuno-chimiquement apparentée aux γ globulines et anormale antigéniquement.
- la vitesse de sédimentation est nettement accélérée :
  - 1ère heure = 47 mm
  - 2ème heure = 80 mm
  - 24ème heure = 93 mm
- la clearance de l'urée est de 13,3 cc/minute seulement.
- l'examen clinique montrait un oedème périmalléolaire.

d - Le syndrome néphrotique -

Dans le cadre du démembrement du syndrome néphrotique, la maladie de Kahler constitue une étiologie classique. En fait cette éventualité reste rare. Un seul de nos malades présentait les signes cliniques et les perturbations humorales du syndrome néphrotique.

Nous nous permettons d'en rapporter l'observation :

OBSERVATION n° 2 - Madame D..., 84 ans, hospitalisée pour albuminurie importante (8 à 22 g)

Elle se plaint essentiellement d'une asthénie, d'un amaigrissement, d'une dyspnée d'effort.

La radiographie montre une déminéralisation rachidienne diffuse et des lacunes crâniennes caractéristiques d'une maladie de Kahler, confirmée sur le plan biologique par :

- une vitesse de sédimentation à 50 mm/ 54 mm.
- une anémie considérable à 1.500.000 globules rouges / mm3
- un pic électrophorétique β à 19,5 % avec une hypo-protidémie à 66 g

L'atteinte rénale domine la scène clinique et biologique avec :

- un discret oedème périphérique.
- une albumose de Bence-Jones très positive : +++
- une albuminurie allant jusqu'à 22 g.
- une urée sanguine de 1 g.
- un test d'Addis caractéristique : 3.600 globules rouges
  7.500 globules blancs
  210 cylindres.
- une densimétrie variant entre 1.010 et 1.015.

Ce tableau de néphrose peut dans certains cas (LOEPER, CLAISSE, BOUSSER) être du à une amylose surajoutée L amylose a été rencontrée dans 10 % des cas étudiés par LICHTENSTEIN et JAFFE En 1931 MAGNUS-LEVY avait déjà trouvé dans la littérature 19 cas de myélome avec amylose. REUBI estime à 6 % le nombre des malades atteints de myélome multiple qui développent une amylose ou une para-amylose.

Les examens anatomo-pathologiques ont du reste montré l'existence de lésions amyloïdes au niveau des glomérules rénaux.

e - L'anurie -

Cette éventualité est accidentelle ; nous n'en possédons aucun cas mais des observations ont été publiées à ce sujet par BARTELS, FUNCK-BRENTANO, MYHRE, BRODWALL et KNUTSEN

WARTER, MANTZ et collaborateurs ont observé 2 cas d'anurie d'apparition spontanée, révélatrice d'une maladie de Kahler. Ils ont insisté sur le rôle de l'obtura-

tion des anses de Henlé, des tubes contournés distaux et des tubes droits par des cylindres de para-protéines, pour expliquer le mécanisme de l'anurie myélomateuse

- Elle se rencontre chez les malades présentant une forte albuminurie (supérieure à 20 g par 24 heures)
- Elle s'observe fréquemment après une urographie intra-veineuse ; pour les auteurs, celle-ci favoriserait la précipitation intra-tubulaire de protéines qui formeraient alors un véritable bouchon s'opposant à l'écoulement de l'urine

L'épuration extra-rénale peut trouver ici une de ses indications

Tels sont schématiquement présentés les signes rénaux du myélome multiple. Il est possible de dégager de cet ensemble les signes les plus évocateurs de la NEPHROPATHIE KAHLERIENNE :

1°) La fréquence et l'importance souvent notable de l'albuminurie

2°) Les rapports entre l'importance de l'albuminurie et les perturbations électrophorétiques.

L'électrophorèse se normalise lorsque la protéinurie atteint des chiffres massifs car le rein laisse alors filtrer des protéines anormales qui perturbent le tracé

3°) L'abondance de la leucocyturie dont nous verrons qu'elle est liée à un processus de pyélonéphrite.

4°) L'absence dans la quasi-totalité des cas de signes cliniques

- les oedèmes n'apparaissent pas.
- la tension artérielle ne s'élève pas.
- le fond d'oeil n'est pas altéré.

Il n'est évidemment pas question de faire de ces critères des bases spécifiques du diagnostic de la néphropathie kahlérienne.

Tout au plus doivent-ils orienter vers le diagnostic de maladie de Kahler lorsque le malade se présente comme un rénal.

Les examens anatomiques dotent-ils le rein de la maladie de Kahler de lésions plus évocatrices ?

L'anatomo-pathologie apporte-t-elle une explication à certains signes cliniques ?

Le chapitre suivant paraît apporter une réponce à ces 2 questions.

VI - ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE "LE REIN MYELOMATEUX"

L'étude des lésions anatomiques du rein de la maladie de Kahler peut être le fait :

- soit de l'observation de lésions saisies in vivo par la PONCTION-BIOPSIE du REIN, dont il n'est pas inutile de dire que la technique s'avère particulièrement délicate :
  - parce qu'il s'agit souvent de maladies en mauvais état général,
  - parce que les douleurs qu'ils présentent interdisent dans certains cas la position en décubitus ventral avec compression abdominale, position nécessaire à la ponction.

- soit de CONSTATATIONS NECROPSIQUES.

A propos de 5 autopsies de maladies de Kahler, nous avons recherché les corrélations existant entre les symptômes urinaires notés et les constatations anatomo-pathologiques relevées. Nous avons également essayé de relever des lésions spécifiques à la maladie de Kahler. Peut-on parler de "rein myélomateux" ?

Pour ces 5 malades, le diagnostic était patent, appuyé sur les signes géodiques osseux et sur la présence d'une albuminurie avec 3 fois une albumose de BENCE-JONES, un taux de protides augmenté, une électrophorèse avec un pic accentué de γ globulines, une quantité élevée de plasmocytes normaux et anormaux dans la moëlle osseuse.

Pour ces 5 malades les vérifications furent faites rapidement après la mort pour éliminer tout artefact.

C'est entre 3 et 10 mois après le début clinique et l'affection plasmocytaire que la mort survint : ce sont donc des lésions rénales peu anciennes que nous pou-

vons exposer. Un seul des 5 sujets avait un passé pathologique urinaire net (oedème prostatique). Aucun des 5 n'avait eu des antécédents néphritiques connus ; on peut donc éliminer, tout au moins pour 4 malades, toute affection rénale.

Les lésions rénales au cours du sarcome plasmocytaire sont relativement caractéristiques et justifient dans une certaine mesure l'isolement de l entité anatomopathologique connue sous le nom de "rein myélomateux".

Ces lésions sont assez fréquentes, bien que d'intensité et de complexité très variables. GESCHIKTER et COPELAND observèrent des lésions histologiques des reins 99 fois sur 116 cas de maladie de Kahler, soit dans 86 % des cas ; ils soulignèrent l'absence de parallélisme entre les lésions histologiques et l'élimination de la protéine thermosoluble. Ces auteurs trouvèrent des lésions rénales dans 37 cas qui ne comportaient pas de protéinurie, et inversement, ils découvrirent des reins histologiquement normaux à l'autopsie de myélomateux ayant présenté une protéinurie de BENCE-JONES.

Ce sont surtout BELL, EHRICH, APITZ et MUCKE qui ont étudié le rein Kahlérien sur le plan anatomo-pathologique.

Macroscopiquement

L'atteinte rénale de la maladie de Kahler donne un rein augmenté de volume, avec une corticale oedémateuse et blanchâtre. On note, à la coupe un aspect lardacé ou des traînées blanchâtres intéressant tout le parenchyme.

4 cas autopsiés rentraient dans cette catégorie. Un seul rein paraissait normal.

Microscopiquement

Les lésions s'observent surtout au niveau des tubes mais pour être complets, nous décrirons successivement :

1°) les lésions glomérulaires.
2°) les lésions tubulaires.
3°) l'atteinte interstitielle.
4°) la néphrite chronique.

Nous considérerons dans la néphropathie du sarcome plasmocytaire 2 types distincts de lésions :

- des lésions néphrotiques, non inflammatoires, résultant de la surcharge protéique du néphron. Elles se retrouvent quasi-constamment. La néphropathie Kahlérienne constitue une maladie de surcharge du tube, c'est une *véritable néphrose*.

A côté de cette lésion, nous analyserons des signes histologiques de néphrite chronique, lesquels peuvent se greffer, pour diverses raisons, sur les lésions précédentes. Elles ne sont pas pathognomoniques et succèdent le plus souvent, à la néphropathie Kahlérienne, et surtout paraissent le fait de l'âge avancé des sujets présentant une maladie de Kahler.

1°) - LES LESIONS GLOMERULAIRES -

Le glomérule reste, semble-t-il, pendant longtemps, l'organite le moins touché. Les protéines de BENCE-JONES peuvent le traverser même s'il est intact et ne paraissent exercer sur lui qu'un effet toxique extrêmement atténué. A l'examen histologique, la lésion du glomérule la plus habituelle, tant que n'interviennent pas les lésions de glomérulonéphrite chronique, est un épaississement modéré, souvent localisé de la membrane basale, bien visible après coloration au P.A.S ; une légère fibrose des anses vasculaires existe généralement. Ces lésions sont peut-être suffisantes pour entraîner une albuminurie vraie.

L'amyloïdose glomérulaire est exceptionnelle, et n'a pas été observée parmi nos cas. Il n'est pas rare de trouver une dilatation modérée de l'espace de BOWMAN qui est le plus souvent optiquement vide. Parfois il con-

tient un sol ou un gel protéique dans lequel on a décrit l'existence de cristaux. Les podocytes peuvent contenir des gouttelettes hyalines, mais ces images sont rares. La capsule de BOWMAN est souvent légèrement épaissie.

La microscopie électronique, précisera-t-elle les aspects ultra-structuraux du rein Kahlérien et en particulier confirmera-t-elle l'existence d'altérations glomérulaires ? Nous ne pouvons y répondre pour l'instant. Notre expérience ne porte que sur un cas, dans lequel il n'existait aucune altération notable des différentes structures et en particulier de la membrane basale glomérulaire. Il sera cependant intéressant de poursuivre ces recherches en les confrontant étroitement aux données cliniques et histologiques.

Si l'atteinte glomérulaire existe, son mécanisme pathogénique reste imprécis. On incrimine soit un effet direct des protéines de BENCE-JONES ou des globulines sarcomateuses en circulation soit des troubles anoxiques soit encore des causes non spécifiques attribuées à l'âge habituellement avancé du malade.

Nous pouvons dire que le glomérule du Kahlérien est un glomérule quasi-normal qui ne s'altère que progressivement.

2°) – *LES LESIONS TUBULAIRES* –

Elles sont constantes dans nos 5 cas. Elles présentent une importance variable. Il semble que l'atteinte généralisée à tout le parenchyme rénal se voit surtout dans la maladie de Kahler évoluant depuis longtemps. La néphrose tubulaire est édifiée par les divers types de dépots protéiques que l'on peut rencontrer et par leurs effets sur l'épithélium tubulaire.

Nous étudierons tout d'abord les cylindres contenus dans la lumière des tubes ensuite les lésions des cellules tubulaires elles-mêmes.

Le fait le plus caractéristique de la néphropathie

Kahlérienne est la grande richesse en cylindres encombrant les tubes ; à l'exception de certaines chromoprotéinuries, aucune autre affection rénale n'en présente autant. Tout le long du néphron, on peut observer une grande variété de cylindres urinaires : cylindres hyalins, granuleux, cristallins, épithéliaux et leucocytaires. Ils se colorent directement par le P.A.S., les trichromes, l'hématéine éosine, donnant une image remarquablement polychrome qui peut orienter le diagnostic.

Avec KEMPF, on peut schématiquement décrire 3 segments dans le tube rénal, eu égard au type de cylindres qu'on y trouve :

- un segment proximal constitué par le premier tube contourné et empiétant sur l'anse de Henlé, où l'on trouve surtout des cylindres gélifiés, parfois géants, parfois disposés en strates concentriques d'âges différents, rarement avec des cristaux inclus.
- un segment moyen allant de l'anse de Henlé aux tubes de Bellini, qui contient les cylindres les plus polymorphes constitués par la rencontre des cylindres granuleux et hyalins, l'intrication partielle des cylindres homogènes concentrés, et la présence de cylindres fragmentés souvent riches en éléments épithéliaux desquamés, plus rarement en leucocytes. On peut en outre, observer des cylindres microgranuleux ou micro-cristallins à ce niveau.
- un segment terminal, formé par les tubes de Bellini et les tubes droits, contenant surtout des cylindres granuleux à grains souvent grossiers. De temps à autre, ces cylindres peuvent se calcifier. Ils peuvent contenir des cellules épithéliales desquamées et quelques lymphocytes. Ils sont homogènes ou formés de strates concentriques ; quelques unes apparaissent cassées et formées de conglomérats séparés les uns des autres. Outre ces cylindres, on peut observer des dépôts de cristaux dans la lumière des tubes. Ce fait est rapporté dans une de

nos observations. Ils sont courts ou longs, hexagonaux, rhomboédriques ou prismatiques ; plusieurs auteurs ont décrit de ces inclusions cristallines qui peuvent se présenter soit comme des boules, des aiguilles ou des batonnets microscopiques, soit comme d'énormes formations pouvant atteindre plusieurs dizièmes de millimètre. Ils sont très acidophiles ; quelques uns cependant ne se colorent pas. Des études histochimiques ont tenté de préciser la nature de ces précipitations - il semblerait s'agir de protéines cristallisées.

Les cellules tubulaires offrent plusieurs types de lésions

1° - *Les cellules du tube proximal* sont le plus souvent turgescentes et épaisses. Elles présentent un protoplasma granuleux et contiennent fréquemment des gouttelettes hyalines dont la distribution le long du premier tube contourné est souvent très capricieuse. La membrane basale de cette partie du néphron se trouve en général épaissie ; elle se colore violemment par le P A S.

2° - Dans deux de nos observations, nous pouvons mettre en évidence dans les protoplasmes cellulaires des tubes proximaux, des cristaux comme l'a montré pour la première fois APITZ. Ces cristaux ressemblent aux inclusions cristallines de certains plasmocytes myélomateux Ces cristaux intra-épithéliaux sont rarement notés par les observateurs. (Voir fig. 1 page 51).

A un plus fort grossissement, ce matériel cristallin occupant 3 des cellules de ce tube, présente un aspect rhomboédrique On note un léger épaississement de la basale tubulaire au contact de ces cellules sur une autre coupe, vue au fort grossissement, on observe des cristaux dans 2 cellules du tube rénal, et la rupture de la membrane basale avec passage dans le tissu interstitiel des substances contenues dans les cellules et dans la lumière tubulaire.

FIGURE 1 - Tube à cellules turgescentes ; leur protoplasme est occupé par des cristaux de toutes formes. Figure de souffrance par excès de résorption du matériel protidique anormal secrété par les plasmocytes et laissé filtrer par les glomérules qui eux n'ont pratiquement aucune lésion.

3° - Les cellules des tubes contenant de nombreux cylindres présentent un épithélium aplati, atrophié ou desquamé. Les cylindres et le tissu interstitiel sont au contact l'un de l'autre. A ce niveau la membrane basale des tubes disparaît et un granulome à corps étranger n'est pas rare. Il existe de plus une grosse infil-

tration de cellules lymphohistiocytaires au contact des cylindres.

4° - Il n'est pas rare de voir à l'intérieur des tubes à parois encore intactes, des cylindres entourés par des cellules géantes. Ces cellules géantes de résorption sont formées aux dépens des cellules tubulaires elles-mêmes (leur origine mésenchymateuse l'explique). Dans beaucoup de tubes, on observe des plasmodes à deux, trois ou quatre noyaux, qui, au contact de la masse hyaline, exercent sur elle, leur action macrophagique. Certains cylindres sont ainsi morcelés, chaque fragment étant en voie de résorption.

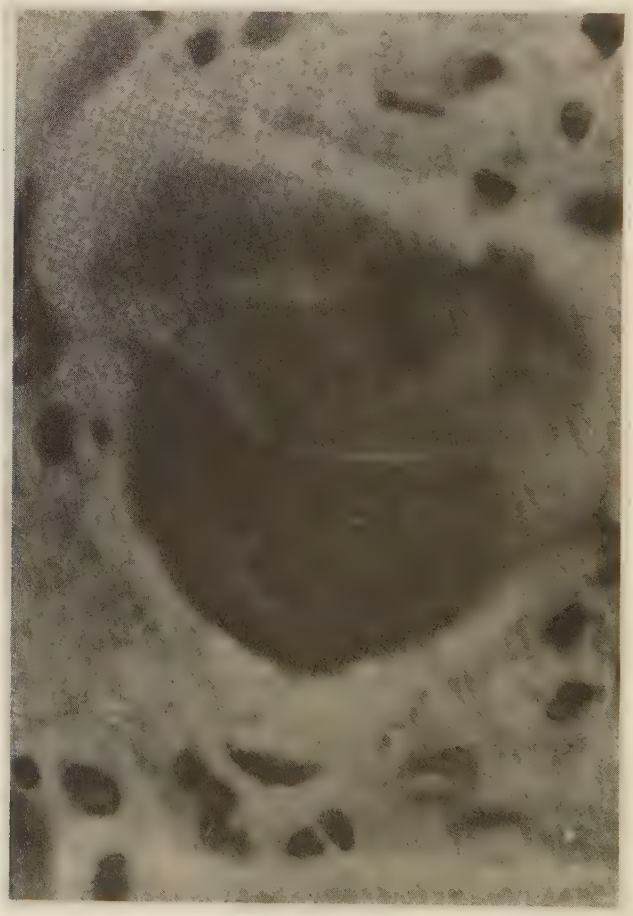

FIGURE 2 - Cellule géante au contact d'un cylindre ; destruction de la paroi du tube.

FIGURE 3 - Nombreux cylindres dans des tubes à membrane épithéliforme. Noter la réaction interstitielle histiocytaire, lymphocytaire et fibroblastique.

Une autre coupe histologique nous a montré, dans un tube ectasié à revêtement endothéliforme, la présence de précipitations d'un matériel protidique secondairement calcifié. Il n'y avait pas de réaction interstitielle ; dans quelques tubes on notait la présence de cristaux.

Telles sont les lésions histologiques le plus souvent observées ; elles ont été considérées comme quasi-spécifiques de la maladie de Kahler et beaucoup d'anatomo-pathologistes en ont fait l'élément essentiel d'un ensemble de lésions décrit à l'étranger sous le nom de "rein myélomateux".

Ce type lésionnel a été observé dans 80 % des cas par GUICHARD et dans 75 % des cas par POINSO. Il est caractérisé par l'existence de lésions desquamatives et obstructives des tubes, la présence d'une sclérose interstitielle peu inflammatoire, l'intégrité relative des glomérules et des artérioles.

A la longue, il semble que ces lésions seules puissent entraîner une évolution fatale par insuffisance rénale progressive. L'encombrement et l'obstruction tubulaire mènent à la stase urinaire et à la perte fonctionnelle du néphron. Les cylindres jouent le rôle de corps étrangers, irritent le tissu interstitiel et provoquent ainsi une réaction interstitielle qui retentit elle-meme sur les néphrons voisins et sur les vaisseaux. Mais ce processus doit être long et cette classique théorie de la néphrohydrose de EHRICH semble difficile à admettre : en effet, au vu des images histologiques et malgré la richesse en cylindres, une exclusion d'un nombre suffisant de néphrons pour entraîner une insuffisance rénale reste du domaine des probabilités.

En fait le rein de la maladie de Kahler est fréquemment le siège de lésions de néphrite dues à l'âge des sujets atteints, à leur carence en anticorps qui favorisent une fragilisation rénale.

Ce sont les lésions de néphrite chronique, pour une petite part dues à la maladie de Kahler, pour une grande part dues à des affections autres, qu'il nous reste à étudier.

3°) - L'ATTEINTE INTERSTITIELLE

Elle paraît secondaire aux atteintes tubulaires. Elle sera donc d'autant plus importante que la maladie aura évolué plus lentement. Elle succède aux tubulorrhées aux irritations causées par les dépôts protidiques et surtout cristallographiques. Cette atteinte est plus ou moins accusée dans 4 de nos observations. Nous ne tenons pas compte de notre 5ème où l'élément de néphrite interstitielle ascendante était patent. D'après nos constatations la néphrite interstitielle appartenait en propre à la maladie de Kahler et non due à des infections surajoutées

4°) - LA NEPHRITE CHRONIQUE :

La néphropathie Kahlérienne devient grave quand elle se complique de lésions de néphrite chronique. Variable suivant les cas, on rencontre le plus souvent :

- un épaississement fibreux ou même un certain degré de sclérose interstitielle est la règle
  les lésions les plus habituelles consistent en une infiltration mononucléaire diffuse ou focale du tissu interstitiel ; cette infiltration est assez souvent en rapport avec un segment de tube très altéré par les dépôts protéiques anciens qu'il contient.
- les artérioles sont souvent rétrécies par un processus de hyalinose intimale qui n'est probablement que l'expression d'une artériolosclérose banale.

On peut également observer des lésions glomérulaires : synéchies, pains à cacheter.

Toutes ces lésions de pyélonéphrite, de néphrite chronique ascendante, de glomérulonéphrite ne présentent en fait rien de spécifique

Nous n'avons pas rencontré d'infiltration sarcomateuse du tissu rénal ; elle se surajoute lorsqu'elle existe, aux lésions interstitielles, formant des infiltrats diffus ou de nodules myélomateux, en principe faci-

les à identifier. FRUHLING l'a noté une seule fois sur les 70 cas de sarcome plasmocytaire qu'il a étudiés.

Telles sont les lésions du rein Kahlérien que nous avons pu noter à propos de 5 cas autopsiés. Les unes sont pures et dues à la présence de l'albumose de BENCE-JONES, les autres contingentes en partie liées à des affections atteignant les Kahlériens, personnes âgées, très affaiblies et fragilisées en outre par leur carence en anticorps.

VII - CONCEPTIONS PATHOGENIQUES

La grande majorité des néphropathies observées au cours du myélome multiple sont en rapport direct avec les processus myélomateux, et de ce fait, relèvent de mécanismes pathogéniques particuliers

Nous étudierons successivement le rôle de la protéine de BENCE JONES et celui des protéines pathologiques du myélome multiple

1°) - ROLE DE LA PROTEINE DE BENCE-JONES -

Le rôle de la protéine de BENCE-JONES dans le déterminisme de l'atteinte rénale est lié à l'étude histologique du rein myélomateux

Les cellules géantes décrites au niveau des tubes de Henlé, auxquelles certains auteurs attribuèrent une origine exogène, mésenchymateuse proviennent en réalité de l'épithélium tubulaire comme l'ont montré de SEZE, Mlle GAUTHIER-VILLARS et de BRUX. Ces altérations épithéliales constituent une réaction très particulière du tube rénal à la protéine de BENCE-JONES. Et LOWENHAUPT, HOLMANN considèrent cette "réaction à corps étranger" de l'épithélium rénal comme spécifique de la protéine de BENCE-JONES. Le rôle de celle-ci dans l'étiologie des lésions rénales est admis par beaucoup d'auteurs. Mais les opinions divergent quant au mode d'action de cette protéine: certains lui attribuent une action toxique pour le parenchyme rénal, alors que d'autres ne lui accordent qu'un rôle purement mécanique.

De ces deux conceptions découlent deux théories pathogéniques - la néphrite épithéliale chronique et la néphro-hydrose

a – La néphrite épithéliale chronique –

THANNHAUSER et KRAUSS assimilent la néphropathie myélomateuse à une néphrose chronique primaire, et VUILLEUMIER à une néphrite épithéliale chronique Pour ces auteurs, la toxicité de la protéine de BENCE-JONES, mise en évidence par les expériences de KRAUSS, détermine des lésions histologiques qui évoquent le néphrose. Les altérations de l'épithélium tubulaire observées dans la maladie de Kahler sont analogues à celles attribuées à la néphrite épithéliale chronique Parfois même, elles peuvent etre identifiées aux lésions de la néphrite épithéliale aiguë – tels sont les aspects de dégénérescence albumineuse, de dégenérescence vacuolaire, de nécrose avec atteinte nucléaire.

Une des principales objections faites à la théorie de la néphrose est l'absence d'oedèmes au cours du myélome multiple. De même l'albumine n'est pas constamment trouvée dans les urines des myélomateux. Enfin, la possibilité d'hypertension artérielle et d'hématurie va encore à l'encontre de la théorie nécrotique. La conception pathogénique de THANNHAUSER et KRAUSS se heurte donc essentiellement à des objections d'ordre clinique.

b – La néphrohydrose –

La théorie de la néphrohydrose proposée par EHRICH, s'appuie sur certaines constatations histologiques Les coupes de reins myélomateux montrent une dilatation tubulaire avec atrophie épithéliale et une sclérose du tissu interstitiel – ces lésions sont également celles que l'on observe dans les hydronéphroses vraies. D'autre part, l absence de lésions de l'épithélium glomérulaire et des capillaires, l intégrité de l'épithélium des tubes contournés, plaident en faveur de l'absence de toxicité de la protéine de BENCE-JONES pour l'organite rénal Cette protéine passerait dans les tubes de Henlé, donnant ainsi naissance aux cylindres intracanaliculaires dont la structure stratifiée, habituellement observée traduirait la formation par dépôts

successifs. Une fois constitués, ces cylindres ont une double action :

- ils se comportent comme des corps étrangers et déterminent une irritation de l'épithélium tubulaire dont certaines cellules, par dédifférenciation, prennent le type macrophagique.
- ensuite, et surtout ils obstruent la lumière des tubes rénaux. Cette obstruction entraîne une hypertension urinaire sus-jacente avec stase provoquant la dilatation tubulaire et l'aplatissement cellulaire ; secondairement se développe une sclérose interstitielle de voisinage. L'insuffisance rénale fonctionnelle serait la conséquence de l'oblitération d'un nombre sans cesse croissant de tubes.

Cette théorie, comme la précédente, a suscité plusieurs objections. D'abord, elle semble cliniquement en contradiction avec la grande fréquence de formes rénales de myélome multiple sans trouble de la diurèse ; L'oligurie, l'anurie terminale sont exceptionnelles. Ensuite, elle est basée sur le rôle des cylindres de protéine de BENCE-JONES : or de nombreuses observations ont été publiées où les tubes rénaux ne contenaient qu'un tout petit nombre de cylindres. Dans certains cas même, les reins étaient histologiquement normaux. La néphrohydrose ne peut donc être la seule explication de toutes les insuffisances rénales de la maladie de Kahler.

Aussi LAYANI et collaborateurs, pensèrent comme MAGNUS-LEVY que la pathogénie des lésions rénales pouvait relever de la double action de la protéine - action toxique et action mécanique. Mais cette théorie mixte, pas plus que les deux précédentes ne saurait être satisfaisante.

En effet, le rôle de la protéinurie dans le déterminisme de l'atteinte rénale se heurte à plusieurs faits. Le premier est l'inconstance de l'excrétion urinaire de protéine de BENCE-JONES - il existe des myélomes avec lésions rénales malgré l'absence complète de protéinurie.

Le deuxième fait est que la protéinurie ne s'accompagne pas toujours d'altération histologique ; MAGNUS LEVY cite des cas avec protéinurie considérable (70 g par jour dans un cas, 16 kg en 4 ans dans un autre) où les reins étaient indemnes de toute lésion caractéristique.

Enfin l'albuminurie précède très souvent la protéinurie et dans ces cas il semble difficile d'attribuer à la protéine thermosoluble les lésions responsables de l'albuminurie. L'étude de la toxicité de la protéine de BENCE-JONES n a pas permis d aboutir à une conclusion précise. KRAUSS avait déterminé d'importantes lésions rénales en injectant à des chiens de fortes quantités de protéine de BENCE-JONES Mais FORBUS reprit ces expériences et montra que la protéine thermosoluble injectée à des lapins et à des souris par voie sous-cutanée, intraveineuse ou intra péritonéale ne provoquait aucune altération du parenchyme rénal. Les résultats de l'étude expérimentale de la toxicité de la protéine de BENCE JONES sont donc contradictoires. D'ailleurs leur interprétation se heurte au fait que la protéine de BENCE JONES se comporte vis à vis de l'organisme de l'homme et des animaux comme toute protéine étrangère , elle déclenche des phénomènes de choc, et dans de telles conditions, il est difficile d'accorder une grande valeur aux lésions rénales, quand elles existent.

3') - ROLE DES PROTEINES PATHOLOGIQUES DU MYELOME MULTIPLE -

Les conceptions pathogéniques faisant intervenir la seule protéine de BENCE-JONES se révèlent sur bien des points insuffisantes. Aussi a-t-on cherché dans les perturbations du métabolisme protidique la cause de l'atteinte rénale de la maladie de Kahler.

Le syndrome humoral de cette affection est en effet dominé par le déséquilibre protidique. L hyperglobulinémie a déjà pu etre considérée comme responsable des lésions rénales certains expérimentateurs ayant noté une

dégénérescence des canalicules consécutive à des régimes hyperprotidiques BELL et d autres auteurs ont constaté des précipitations de globulines à l intérieur des capillaires glomérulaires L hyper-globulinémie, pour LICHTENSTEIN et JAFFE serait responsable de la surcharge de l épithélium des tubes contournés

Mais, plus que les modifications quantitatives, l attention semble s être portée tout particulièrement sur les modifications qualitatives des protéines de la maladie de Kahler

Les globulines sériques présentent en effet plusieurs particularités La migration électrophorétique des globulines varie avec chaque malade et l'électrophorèse a montré que si habituellement on observe l élévation considérable d un composant isolé, on peut aussi trouver une globuline qui par sa mobilité se situe en un point quelconque du diagramme électrophorétique Au cours de l étude anatomo-pathologique de plusieurs cas de sarcome plasmocytaire APITZ avait acquis la conviction que les anomalies métaboliques que présentaient les protéines ne devaient pas etre purement quantitatives, mais que la constitution de ces protéines pouvait être altérée, modifiée par rapport à celle des protéines normales de l organisme ; il devait s agir, en somme, de protéines "malformées" Toutes les manifestations dysprotéiniques au cours du sarcome plasmocytaire reposeraient, selon APITZ sur la présence dans le sang et dans les tissus de ces protéines malformées APITZ appela ces protéines : paraprotéines Elles déterminent dans le sang une paraprotéinémie, ou, du fait que la fraction touchée est toujours celle des globulines, une paraglobulinémie Eliminées dans les urines, en particulier, sous forme de protéines de BENCE-JONES, elles donnent lieu à une paraprotéinurie Les dépots de paraprotéines insolubilisées souvent décrits dans les sarcomes plasmocytaires, expriment pour APITZ l'instabilité des paraprotéines en solution et complètent le tableau de ces perturbations protéiques qu il appela paraprotéinoses

Le comportement particulier des protéines au cours des grands syndromes dysprotéiniques a servi à RANDERATH et APITZ de critère pour leur nature paraprotéique.

- Une première conséquence de modifications de structure suffisamment profondes, serait l'impotence fonctionnelle - à titre d'exemple, on a des raisons de croire que les paraprotéines secrétées par un sarcome plasmocytaire n'auront pas de valeur anticorps même après stimulation antigénique intense.
- Selon RANDERATH, les paraprotéines ne pourraient pas être catabolisées normalement par l'organisme ; il en résulterait dans les tissus une accumulation des paraprotéines favorable à la formation de dépôts insolubilisés.
- Les protéines ultrafiltrées au niveau du glomérule sont réabsorbées par les cellules du tube proximal du néphron. OLIVER a constaté que cette résorption entraînait dans l'épithélium tubulaire, une accumulation de gouttelettes protéiques d'autant plus accentuée que la protéine réabsorbée était plus "étrangère" à l'organisme. La richesse en gouttelettes hyalines dans les premiers tubes contournés du rein au cours des dysproteinoses, est souvent considérée comme un test de la nature paraprotéinique des protéines pathologiques.

De telles anomalies de comportement biologique suggèrent en effet l'existence d'anomalies de structure des protéines pathologiques en cause ; toutefois, elles n'en constituent nullement des preuves.

Si l'on veut essayer de démontrer la réalité d'anomalies de structure dans certains cas, il convient de définir avant tout la notion de paraprotéine avec plus de précision. Tenant compte des données récentes concernant la synthèse et la structure des protéines, KEMPF, propose la définition suivante :

1° - une paraprotéine est une protéine élaborée entièrement et avec sa constitution définitive par l'organisme hôte (ce qui la distingue d'une protéine étrangère et d'une protéine autologue dégradée, ou modifiée par un agent exogène).

2° - elle possède une constitution chimique qui diffère de celle des protéines normales de l'organisme, mais l'anomalie de structure est suffisamment limitée pour qu'on puisse encore rattacher cette protéine à un type de protéines de l'organisme.

3° - l'anomalie de structure porte fondamentalement sur la séquence polypeptidique, c'est-à-dire sur la structure primaire de la protéine.

4° - une telle anomalie de structure peut être attribuée à une déficience du système générateur de la protéine au niveau de son élément de détermination génétique; elle est la conséquence d'une mutation

Pour identifier de telles altérations de structure au niveau des molécules de protéines sériques, il faudrait des moyens d'investigation plus fins que ceux que nous possédons. Seule l'analyse de la séquence des acides aminés pourra servir de critère définitif.

Des critères valables sont également fournis par les méthodes immuno-chimiques (techniques d'OUCHTERLONY, technique de GRABAR et WILLIAMS), dans une certaine mesure aussi par l'ultracentrifugation et l'électrophorèse en gel d'amidon.

SERRE, a apporté une expérience décisive en faveur du rôle de la cellule myélomateuse dans la production de cette paraprotéine.

Débarrassant de toute trace sérique, la moëlle provenant d'un nodule myélomateux, il provoque l'éclatement des plasmocytes mis en solution hypotonique. Le liquide obtenu est soumis à l'immuno-électrophorèse qui met alors en évidence dans les plasmocytes les mêmes globulines pathologiques que celles observées dans le

plasma. Etant donné le caractère spécifique du procédé de l'immuno-électrophorèse, on peut affirmer l'identité rigoureuse de la protéine plasmocytaire et de la protéine sérique. Tous ces faits contribuent à faire considérer comme pathologiques les globulines sériques du myélome ; il en est de même pour les protéines urinaires, et la protéine de BENCE-JONES constitue une autre preuve de cette dysprotéinose. Ce protide, par ses constantes biochimiques, s'oppose aux protéines sanguines normales et même aux protéines humaines en général

De nombreux arguments ont prouvé le défaut d'homogénéité de la protéine urinaire. Des études chimiques et électrophorétiques ont montré qu'on assiste le plus souvent à l'élimination de plusieurs constituants thermosolubles Enfin les propriétés des protéines urinaires sont susceptibles de se modifier au cours de l'évolution du myélome.

Des auteurs allemands ont pensé que la notion de lésion devait faire place à celle de trouble fonctionnel et ont assimilé l'atteinte rénale du myélome multiple aux syndromes rénaux extrarénaux (NONNENBRUCK) Les travaux d'HOPKINS ont renforcé cette opinion en montrant que dans plusieurs cas les lésions anatomiques constatées à l'autopsie ne pouvaient être tenues pour responsables des troubles du fonctionnement rénal Le premier élément du syndrome serait une diminution du pouvoir concentrateur du rein, cette modification pouvant être provoquée par l'élimination des protéines

Le syndrome rénal serait donc le résultat d'un trouble du métabolisme général des protides (paraprotéinose d'APITZ). On admet que les plasmocytes sont capables de former des protéines pathologiques ou paraprotéines, entre autres la protéine de BENCE-JONES. Celle-ci a sans doute une origine identique aux globulines sarcomateuses auxquelles elle est le plus souvent associée dans le tableau de la maladie.

Les protéines de BENCE-JONES et les globulines

sarcomateuses donnent des réactions sérologiques croisées avec les sérums anti-globulines normales, anti-globulines sarcomateuses et anti-protéines de BENCE-JONES

Ces dernières années on a pu préciser les faits connus en assimilant les protéines de BENCE-JONES à des fragments de globulines de Kahlérien.

Les dimensions moléculaires de la protéine de BENCE-JONES permettent son passage à travers une membrane glomérulaire normale. Cette paraprotéine est probablement réabsorbée en partie par le système tubulaire, l'excédent étant éliminé par l'urine ou se précipitant dans les lumières canaliculaires sous forme de cylindres

Il semble bien que ces cylindres inamovibles soient occlusifs, et qu'ainsi la filtration glomérulaire tarisse dans les néphrons affectés.

Il est également probable que la paraprotéine lèse directement les épithéliums tubulaires au cours de sa réabsorption et qu'il faille rechercher dans une auto-intoxication protidique, l'origine de l'atrophie tubulaire et de la sclérose interstitielle.

Par ailleurs, l'apparition d'albumine, dont le poids moléculaire élevé (70 000 environ) ne lui permet pas d'être excrétée par un rein normal, traduirait une lésion rénale profonde.

Les lésions rénales du myélome seraient de véritables lésions de néphrose produites par l'excrétion de globulines anormales ; l'albuminurie traduisant une néphrite secondaire à cette néphrose.

VIII - CONCLUSIONS

1° - Bien que l'atteinte rénale constitue un mode de début rare de la maladie de Kahler, et que dans la majorité des cas le syndrome osseux soit le premier fait pathologique, il faut reconnaître que les néphropathies Kahlériennes apparues en cours de maladie s'observent avec une assez grande fréquence. Rarement, le syndrome rénal de la maladie de Kahler joue un rôle de premier plan, en constituant l'élément prépondérant du tableau clinique.

2 - Le syndrome rénal comporte :
- l'élimination d'une protéine particulière : la protéine de BENCE-JONES (dans la moitié des cas environ associée ou non à d'autres globulines et à l'albumine.
- dans le culot urinaire on trouve habituellement des cylindres hyalins et granuleux, très rarement des hématies et des corpuscules biréfringents,
- les épreuves fonctionnelles sont généralement perturbées,
- le taux de l'urée sanguine est peu élevé, les oedèmes et l'hypertension artérielle sont exceptionnels.

3 - La forme clinique habituelle de la néphropathie de la maladie de Kahler est une néphrite azotémique subaiguë latente.
Mise en évidence par un examen systématique, au cours d'une maladie de Kahler diagnostiquée, elle est constituée par une hyperazotémie modérée, des signes urinaires et des perturbations des épreuves fonctionnelles sans oedème, ni hypertension.

- Dans certains cas, le syndrome rénal peut revêtir des aspects particuliers qui ont permis de décrire des formes brightiques, oedémateuses et même anuriques de la maladie de Kahler.
- Dans de rares cas, la précession des signes rénaux sur les manifestations osseuses cliniques ou radiologiques peut entraîner des erreurs et un retard du diagnostic
- L'évolution de la néphrite myélomateuse n'est pratiquement pas influencée par les diverses thérapeutiques ; elle peut dans certains cas aboutir à un coma urémique.

4° - Les lésions histologiques du rein sont variées et intéressent tous les éléments du parenchyme à des degrés différents :
   - les lésions les plus caractéristiques de la néphropathie de la maladie de Kahler sont constituées par la présence de cylindres protéiniques intra-tubulaires avec altération particulière de l'épithélium tubulaire et une néphrite interstitielle importante. Cette néphrite étant pour une part liée à une tubulorrhée et aux protéines cellulaires jouant le rôle de corps étrangers, et d'autre part dépendant de lésions inflammatoires interstitielles complexes dues à l'âge du sujet et à des affections diverses.

5° - Les conceptions pathogéniques de l'atteinte rénale sont nombreuses. Elles découlent pour la plupart de l'interprétation des constatations histologiques.

Le syndrome humoral de la maladie de Kahler est dominé par la présence de protéines anormales élaborées par les plasmocytes du myélome. Parmi ces paraprotéines, la protéine de BENCE-JONES qui filtre à travers le glomérule, grâce à ses dimensions moléculaires, semble jouer un role de premier plan. Réabsorbée très probablement par le tube rénal, son excédent est éliminé par l'urine ou se précipite dans la lumière des tubes sous forme de cylindres. Ceux-ci par leur effet occlusif entraineraient

une diminution considérable de la filtration glomérulaire au niveau des tubes rénaux intéressés par ce processus.

Il est fort probable que la paraprotéine au cours de sa réabsorption tubulaire, lèse l'épithélium et provoque une atrophie du tube rénal.

Secondairement, et parfois même de façon tardive, la néphropathie de la maladie de Kahler se complique de lésions de néphrite chronique - les lésions les plus fréquentes consistant en une infiltration mononucléaire diffuse et un certain degré de sclérose interstitielle.

Sur le plan clinique, se réalise un tableau d'albuminurie massive ou d'insuffisance rénale d'allure subaiguë ou chronique.

Il s'agit donc de rechercher l'atteinte rénale dans toute maladie de Kahler et de penser éventuellement à ce diagnostic en face d'un malade affaibli, de la soixantaine, présentant des douleurs osseuses, une accélération de la vitesse de sédimentation et une albuminurie banale.

Vu : Le Président,
MERIEL

Vu : Le Doyen,
LAZORTHES

Vu et permis d'imprimer
Toulouse, le 14 Juin 1962

Le Recteur
Président du Conseil
de l'Université

DOTTIN

BIBLIOGRAPHIE

1 - ABEL, MICHON, DORNIER et DUPONT - Myélome à cristaux.
Le sang 26 *n° 3, 1955,* pages 306-314.

2 - APITZ (K) - Die Paraproteinosen (Uber die Storüng des Eiweiss - Stoffwechsels bei Plasmocytom).
Virchow's Archiv *1940, 306,* pages 631-699.

3 - ARENDS (A), MANDEMA (E) - Observations on the pathogenesis of the so-called myelome kidney.
Proc. 6 th Congr. Europ. Soc. Haematology, Copenhagen *1957, volume II,* pages 137 - 145 Karger ed.

4 - BANNICK et GREENE - Renal insufficiency associated with Bence-Jones proteinuria.
Arch. Int. Medic. *1929-1944,* pages 486-501.

5 - BAYRD et HECK - Revue de 83 cas de myélomes multiples.
Journal of Amer. Med. Ass. 18 - 1 - *1947.*

6 - BAYRD et HECK - Myélome multiple. Revue de 469 cas.
Proc. 6 th Congr. Europ. Soc. Haematol-Copenhagen *1957*
Pages 84-89. S. Karger Bâle.

7 - BELL - Renal lesions with multiple myeloma.
Amer. J. Path. *1933, 9,* pages 393-420.

8 - BENCE-JONES - On a niced substance in the urine of a patient with molities ossium.
Phil. Tra Roy. Soc. London *1948, 138* ; 55.

9 - BICKEL, MOZER et GROSGURINS - Deux cas inédits de myélome multiple avec hypercalcémie et urémie terminale.
Soc. Med. Hôp. Paris *1938*

10 - H. BOUISSOU, Jean FABRE, et J. FAMILIADES - A propos de 5 cas de néphropathie Kahlérienne (aspect histologique et réflexions sur la spécificité des lésions).
Société Anatomique de Paris. *1er Mars 1962*

11 - BOULET, SERRE, MIROUZE et BARJON - Myéloblastose subaiguë avec protéinurie massive et anurie terminale.
B.M.S.M.H. Paris *1953, 69,* page 936.

12 - BOULET, SERRE, VEDEL, MIROUZE et TOUJON - Forme initialement rénale de la maladie de Kahler.
Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier *15 Mai 1953.*

13 - BOUSSER et VERNANT. - Les maladies de Kahler sans manifestations osseuses cliniques.
Le sang *21,* n° 1, *1950,* pages 28 à 37.

14 - BOUSSER, VERNANT et POISSON - Les néphropathies du myélome multiple. Le sang *21*, n° 1, *1950*, pages 50 à 62.

15 - BRASS (K) - Die Eiweiss - Stoffwechselstörungen des Plasmocytom-Kranken. Frankf - ZISCHRFT v. Path., *1943, 58* page 56.

16 - BRUX (J. de) - Les myélomes - Etude histologique. Revue du Rhumatisme *1949, 16*, n° 8 pages 394-402.

17 - BURTIN - Etude immuno-électrophorétique des protéines du myélome (dans GRABAR et BURTIN : Analyse immuno-électrophorétique, MASSON, *1960*, pages 157-171).

18 - BURTIN, HARTMAN, FAUVERT, GRABAR - Etudes sur les protéines du myélome. Etude critique des techniques d'identification de la protéine de Bence-Jones et de leur valeur diagnostique. (Revue franç. et. clin. biol. *1956, 1*, pages 17-28).

19 - CLAISSE, BONDUELLE et LAVERGNE - Myélome multiple des os : leur polymorphisme. Sem. Hôp. Paris *22-1-1949, 25*, n° 6 pages 249-256.

20 - CODOUNIS - Les formes cliniques de la myélomatose multiple. Le Sang, *20* n° 4, *1949*, pages 238-251.

21 - CREYSSEL, MOREL et CROIZAT - Une hémopathie maligne complexe avec dysprotéinurie. Le Sang, *26* n° 4, *1955*, pages 392 à 399.

22 - DECASTELLO - J. Klin. Mec. *67*, *1908-1909*, page 319.

23 - DELBARRE - La maladie de Kahler. Etude clinique et biologique. Revue du Rhumatisme, *1949, 16*, n° 8, pages 375-393.

24 - DREYFUS et MAMOU - Myélome osseux et troubles rénaux. Concours Médical *29-11-1947, 69* n° 48, pages 1981-1982.

25 - DREYFUS, MAMOU, LAUDAT et BRUKER - Calcification des tubes urinifères dans le myélome multiple avec troubles rénaux et azotémie élevée. B. M. S. M. H. P. *1947*

26 DUBOIS (J) - Myélomes multiples sans dysprotéinémie ni protéinurie. Thèse. Clermont-Ferrand, *1959*, page 64.

27 - DUJONC (C.P.) - Contribution à l'étude du syndrome rénal de la maladie de Kahler. Thèse Paris *1956*.

28 - EHRICH (W) - Die Nierenerkrankungen bei Bence-Jones Scher Proteinurie. Z. Klin. Med., *1932, 121*, pages 396-403.

29 - FAURET - Contribution à l'étude des formes rénales de la maladie de Kahler. Thèse Toulouse *1950*.

30 - FORBUS et PERLZWEIG - Protéine de Bence-Jones et son effet sur le rein. Bull. J. H. Hôp. *1935*.

31 - FRANK (E), HERMANN (G) - Cité par HERMANN (G).

32 - FRUHLING, PORTE - Contribution de la microscopie électronique à l'étude d'un sarcome plasmocytaire.
Ann. Ana-Path. *3*, pages 538-557, *1958*.

33 - GENNES (de) et MARCHAL - La plasmocytose et l'hyperglobulinémie dans les syndromes agranulocytaires.
La Presse médicale *62*, n° 46, *23 juin 1954*

34 - GESCHIKTER et COPELAND - Multiple myeloma. Arch. of Surgery - *16 Avril 1928*. pages 807-864.

35 - GIRAUD, LATOUR, LEVY, BARJON et RIBSTEIN - Forme rénale isolée de la maladie de Kahler.
Montpellier Médical *46*, n° 6, *décembre 1954*, pages 718-721.

36 - GUICHARD, PLANCHU et LEHMANN - Etude anatomique du rein myélomateux.
J. Médicale de Lyon *20-2-1950*, pages 167-174.

37 - HEITZ (R.F.) - Contribution à l'étude des anomalies protéiques dans le myélome multiple.
Thèse de Médecine - Strasbourg *1960*

38 - HERMANN (G) - Zur Diagnose und Therapie des Plasmocytom-krankheit.
Dans : Protides of the biological fluids, 5 th. Coll. Bruges *1957*, pages 231-237. Elsevier.

39 - Mlle HORTALA (P) - Contribution à l'étude des déterminations rénales de la maladie de Kahler.
Thèse de Montpellier, *1953*, n° 119.

40 - JEUNE et REVOL - Myélome plasmocytaire avec atteinte rénale importante.
Soc. Méd. de Lyon - *25-5-1943*.

41 - KEMPF Jules - La secrétion des immuno-globulines sériques par le plasmocyte.
Thèse Strasbourg *1961* - N° 19.

42 - KORNGOLD et LIPARI - Protéines du myélome multiple. Etudes immunologiques.
Cancer, *9*, pages 183-192, *1956*

43 - KORNGOLD - Multiple myeloma proteines. III - The relationship of Bence-Jones proteins to normal γ globulin and multiple myeloma serum proteins.
Cancer, *9*, pages 262-273, *1956*.

44 - LAYANI, ASCHKENASY, Mme MAY et JOLLY - Un cas de myélome multiple révélé par un syndrome d'urémie.
Revue. du Rhum. *déc. 1947*, pages 359-365.

45 - LAYANI, GRABAR, ASCHKENASY, BUSSARD et LEMETAYER - Etude électrophorétique et immunologique de deux cas d'hyperplasie plasmocytaire avec hyperglobulinémie.
Le Sang, *21*, N° 1, *1950*, pages 62-69.

46 - LE BESCOND (R.J.M.) - Contribution à l'étude des formes rénales de la maladie de Kahler (à propos d'une observation de coma urémique.
Thèse Paris *1958*.

47 - LEHMANN (Mme) - Les néphropathies du myélome multiple des os.
Thèse Lyon *1949-1950.*

48 - LICHTENSTEIN et JAFFE - Myélome multiple.
Archives of Pathology *vol. 44*, N° *3, sept. 1947*, pages 207-247.

49 - LOEPER et Mlle NOUFFLARD - Réflexions sur la maladie de Kahler.
Prog. Méd. *mars 1945*, N° *5 et 6*, page 83.

50 - LOHSS - Bence-Jones protein und ihre Beziehungen zu anderen physiologischen und pathologischen Plasmaproteinen.
Dans H. Peeters : Protides of the biological fluids.
Coll. Bruges, *1959*, pages 357-367 - Elsevier ed.

51 - LOWENHAUPT - Proliferative lesions in multiple myeloma with special reference to those of the spleen.
An. J. Path. *1945, 21*, page 171.

52 - MAGNUS-LEVY - Protéine de Bence-Jones et amylose.
Dscher f. klinik Méd. *1931 (116*, pages 510-531) et *1932 (119*, pages 307-362).

53 - MAGNUS-LEVY - Proteinurie.
Dscher f. Klinik Méd. *1932 (120*, pages 313-320) ; *1932 (121*, pages 533-662) et *1933 (126*, pages 52-111).

54 - MARCHAL, DUHAMEL, NORY et BOUSQUET - Sur un cas de myélome multiple des os.
Le Sang, *22, 1951*, pages 192-202.

55 - MARCHAL et MALLET - Considérations sur les formes anatomo cliniques du myélome multiple des os.
Bull. Méd. *1944*, n° 14, page 167.

56 - MARCHAL et MALLET - Conceptions actuelles sur les myélomes multiples des os.
Le Sang, *21*, n° 1, *1950*, pages 1-28.

57 - MERIEL (P.), RUFFIE (R.), BOUISSOU (H), FOURNIE (A), SUC (J.M.), PUTOIS (J.) et GAVALDA (J.) - Le rein des myélomes, étude clinique, biologique et anatomique.
Société de Médecine, Chirurgie et Pharmacie de Toulouse, Séance du *30.1.1962*.

58 - MORIN, LAFON, GRAVELEAU, COLONNA, ACAR et LAPLANE - A propos de huit cas de maladie de Kahler. Remarques thérapeutiques.
La semaine des Hôpitaux, *30*, n° 72, 14 nov. *1954*

59 - MORTON, DEUTSCH - Some immunochemical relations of Bence-Jones and hyperglobulinémie serum proteins of multiple myeloma patients.
Cancer res *1958, 18*, pages 1221-1224.

60 - MUCKE (P) - Uber Ablagerungen Von Eiweisskrystallen in der Niere.
Frankf - Ztschrft F. Path. *1943, 58*, pages 129-140.

61 - NEUFELD - A new concept of the metabolism of the pathological proteins in myelomatosis.
Canada J. Biochem Physiol, *1957, 35*, pages 977-981.

62 - OLMER (J), MONGIN (M), MURATORE (R), DENIZET (D) - Myélomes, macro-globulinémies voisines.
Masson éd. *1961*

63 - OSSERMANN - Multiple myeloma.
Amer J. Méd. *1957, 23,* pages 283-309.

64 - OSSERMANN - Natural history of multiple myeloma before radiological evidence of disease. Memorial fund lecture.
Radiology *71, 1958,* pages 157-174.

65 - OSSERMANN - Plasma cell. myeloma - Clinical aspects.
New-England J. Méd. *1959, 261,* pages 952-960.

66 - PATTE, BALDASSAIRE et LORET - Etude immuno-électrophorétique des protéinuries normale et pathologique.
Rev. fr. Et. clin. biol. *1958 3* p. 960-970.

67 - PERLA et HUNTER - Nephrosis in multiple myeloma.
Am. J. of Path. *1930, 6,* p. 288-298.

68 - POINSO (R), PAYAN (H) et Mlle ALLAIS (S) - A propos d'un rein myélomateux. Annales de Médecine, *1953, 54,* pages 483-497.

69 - POISSON - Les lésions rénales du méylome.
Thèse, Paris *1949.*

70 - PUECH, RODIER, COMBIER et PAGES - Myélome plasmocytaire à symptomatologie rénale et respiratoire.
Soc. des Sc. Méd. de Montpellier, 28 mars *1952.*

71 - PUTNAM - Aberration of protein metabolism in multiple myeloma.
Physiol. Rev. *1957, 37,* pages 512-538.

72 - PUTNAM, EASLEY, LYMI, RITCHIE, PHELPS - The heat precipitation of Bence-Jones protein. I. Optimum conditions. Arch. Biochem Biophys. *1959, 83,* pages 115-130.

73 - PUTNAM, HARDY - Proteins in multiple myeloma III. Origin of Bence-Jones protein. J. Biol. Chem. *1955, 212,* pages 361-369.

74 - PUTNAM, MEYER, MIYAKE - Proteins in multiple myeloma. V. synthesis and excretion of Bence-Jones protein.
J. Biol. Chem. *1956, 221,* p. 517-528.

75 - PUTNAM, UDIN - Proteins in multiple myeloma I. Physicochemical study of serum proteins.
J. Biol. Chem. *1953, 202,* pages 727-743.

76 - PUTOIS (J.) - La ponction-biopsie du rein.
Thèse Toulouse *n° 2, 1959.*

77 - REINER, STERN - Electrophoretic studies on protein distribution in serum of multiple myeloma patient.
Acta Haematol *1953, 9,* pages 19-20.

78 - REUBI (F.) - Le rein du myélome.
Précis de Néphrologie clinique *1961.* Ed. Masson.

79 - RUNDLES, COOPER et WILLETT - Multiple myeloma. Abnormal serum components and Bence-Jones Protein.
J. Clin. Invest. *1951, 30,* pages 1125-1142.

80 - RUSTITZKY - Multiple myeloma.
Dtsch. Arch. F. Chir. *1878,* pages 162-173.

81 - SANCHEZ (L.M.) et DOMZ (C.A.) - Renal patterns in myeloma.
Ann. Int. Med. *1960, 52,* p. 44 - 54.

82 - SCHEIDEGGER - L'immuno-électrophorèse.
Sem. Hôp. Paris *1956, 32,* pages 2119-2127.

83 - SCHEIDEGGER, BUZZI - Etude immuno-électrophorétique des γ globulines.
Rev. F. Et. clin. Biol. *1957,* 2, pages 895-906.

84 - SCHEIDEGGER, ROULET - Applications pratiques de la méthode immuno-électrophorétique. Premiers résultats.
PRAXIS *1955, 44,* pages 73 - 76.

85 - SCHEIFFARTH, GOTZ, SOERGEL - Immunoelectrophoretische Studien an Myelomseren.
Klin. Wochschrft *1958, 36,* pages 82-86.

86 - SCHNEIDER (H.) et MAZABRAUD (A) - Les signes révélateurs du myélome et leur fréquence relative.
Revue du Rhumatisme. *Nov. 1959, n° 11,* page 670.

87 - SERINGE, DUPERRAT et GRENIER - Myélomatose diffuse non décalcifiante (sans signes radiologiques).
B. M. S. M. H. P. N° *26-27, 10 oct. 1952.*

88 - SERRE (H.), JAFFIOL (C), DAUVERCHAIN (J.C.) - L'origine des protéines pathologiques dans le myélome multiple : données nouvelles apportées par l'immuno-électrophorèse de la moëlle osseuse.
Revue du Rhumatisme, Juillet-Août *1958, n° 78,* pages 531-541.

89 - SEZE (de), Mlle GAUTHIER-VILLARS et de BRUX - Etudes histopathologiques des lésions rénales dans un cas de myélome multiple.
B. M. S. M. H. P. *1947,* pages 726-733.

90 - SEZE (de), LICHTWITZ et WEISSENBACH - Myélomatose décalcifiante diffuse.
B. M. S. M. H. P. *1947,* pages 648-653.

91 - SIKL (H.) - A case of diffuse plasmocytosis with deposition of protein crystals in the kidney.
J. Path. Bact. *1949, 61,* pages 149-163.

92 - SLATER, WARD, KUNKEL - Immunological relationship among the myeloma protein.
J. Exper. Med. *1955, 101,* pages 35-108.

93 - SONNET - Electrophorèse et tests de floculation dans le myélome.
Rev. Belge Pathol. Méd. exp. *1956,* 23, pages 197-207.

94 - SOULIER - L'électrophorèse dans le myélome.
Le Sang, *21,* n° 1, *1950,* pages 37 à 49.

95 - SOULIER - Etude électrophorètique de 86 cas de protéinurie.
Presse Médicale *61*, n° 3, 14 janvier *1953*.

96 - STEVEN (O), SCHWARTZ et CALALDO (H.) - Some clinical caprices of multiple myeloma.
Annales of internal Medecine. *Vol. 39, 1953*, pages 1267-1280.

97 - TAPIE, LAPORTE, Mlle GONTIER et DALOUS - Maladie de Kahler à forme rénale.
B. M. S. M. H. Paris *1951, 67*, n° 5 et 6, pages 232-238.

98 - TERRASSE, CUVELIER, MOULY, BERGER et CAVAROC - Le rein myélomateux.
Soc. des Sc. Méd. de Clermont-Ferrand, *26 mars 1954*.

99 - THANNHAUSER et KRAUSS - Néphrose et protéine de Bence-Jones.
Deutsch. Arch. F. Klinik Méd. *1920, 133*, pages 183-192.

100 - VALACH (V.) - Die Kristallisation von Paraproteinen beim plasmocytären Myelom.
Schweiz Z Path. Bakt *1957, 20*, p. 383-396.

101 - VUILLEUMIER - Les lésions rénales du myélome multiple et la protéinurie de Bence-Jones.
Thèse *Lausanne 1937*.

102 - WAELE (de) et VAN DE VELDE - L'albuminé de Bence-Jones est-elle une entité ?
Bull. Soc. ch. Bio. *1946, 28*, page 100.

103 - WARTER (J), METAIS (P.), MANTZ (J.M.) - Maladie de Kahler et paraprotéinurie.
Sem. Hôp. Paris *1958, 34*, pages 2919-2930.

104 - WEISSENBACH et LIEVRE - Myélose décalcifiante diffuse.
B. M. S. M. H. Paris *1938* (pages 1137-1147) et *1939* (page 237).

105 - WUHRMANN (F. Von), WUNDERLY (CH.) - Electrophorese - Untersuchungen beim Plasmocytom und ikre klinische Bedeutung.
Schweiz, Med. Wochschrft *1945, 75*, pages 234-239.

106 - WUHRMANN (F.H.), WUNDERLY (C), HASSIG - Immunological investigation in ten cases of plasmocytoma.
Brit J. Exper. Path. *1950, 31*, pages 507-514.

107 - WUHRMANN (F.H.), WUNDERLY (C), HUGENTOBLER (F.) - Uber Bluteiweissuntersuchungen bei 60 Fällen von Plasmocytom und ihre klinische Bedeutung.
Dtsch. Med. Wochschrft *1949, 74*, pages 481-486.